

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CAMPUS DE ARARAQUARA
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

FABIANA ROSSI VARALLO

**Implantação de um serviço de farmacovigilância hospitalar
e comparação dos algoritmos para análise de reação
adversa a medicamento**

ARARAQUARA - SP

2014

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CAMPUS DE ARARAQUARA
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

FABIANA ROSSI VARALLO

**Implantação de um serviço de farmacovigilância hospitalar
e comparação dos algoritmos para análise de reação
adversa a medicamento**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof. Dr. Patrícia de Carvalho Mastroianni

Coorientadora: Prof. Dr. Cleopatra da Silva Planeta

ARARAQUARA- SP

2014

Ficha Catalográfica
Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

V287i Varallo, Fabiana Rossi
Implantação de um serviço de farmacovigilância hospitalar e comparação dos algoritmos para análise de reação adversa a medicamentos / Fabiana Rossi Varallo. – Araraquara, 2014
170 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Patrícia de Carvalho Mastroianni
Coorientador: Cleopatra da Silva Planeta

1. Conhecimentos. 2. Atitudes e prática em saúde. 3. Farmacovigilância. 4. Vigilância de produtos comercializados. I. Mastroianni, Patrícia de Carvalho, orient. II. Planeta, Cleopatra da Silva, coorient. III. Título.

CAPES: 40300005

Dedico este trabalho à minha avó Shirley (*in memoriam*), pelos valores transmitidos, orações, incentivo e apoio incondicional em todos os momentos de minha vida.

Agradeço

Aos meus pais, Erivaldo e Alzira, por nunca hesitarem no respaldo às minhas metas, na oferta de conforto e conselhos nas horas difíceis e, acima de tudo, nos exemplos de solidariedade, amor, honestidade e perseverança.

À minha avó Shirley, que guardou e sempre guardará meus caminhos. Eu sei que não estou sozinha nesta trajetória.

À minha irmã Giovanna, com quem sempre compartilhei minhas aventuras, alegrias e tristezas.

Ao meu noivo, Jederson, por entender minhas ausências, apoiar meus sonhos e vivenciar novas experiências comigo.

Aos alunos de iniciação científica Milena, Guilherme, Vanessa, Caroline, Stefane, Jhohann, Alfredo e Ilana, por auxiliarem na execução deste projeto.

À mestranda Fernanda, pelo companheirismo nos momentos de descontração e solicitude em relação às atividades burocráticas inerentes da pós-graduação.

Ao mestrando Samir, pela solidariedade e disponibilidade imediata em auxiliar-me em todos os momentos que necessitei de ajuda com as atividades relacionadas à pesquisa. Sem sua contribuição, a caminhada teria sido muito mais laboriosa.

À minha amiga Ingrid, meu ombro amigo, conselheira e terapeuta, sem a qual teria sido insustentável a conciliação entre as atividades de farmacêutica clínica e da pós-graduação.

Ao Samuel, Bruna e Carolina, farmacêuticos do Hospital Estadual Américo Brasiliense, pelo companheirismo, paciência e apoio.

Aos estatísticos Emiliano e Felipe, pelas valiosas explicações e auxílio nas análises estatísticas utilizadas neste estudo.

Aos voluntários da pesquisa, alunos do curso de graduação em Farmácia-Bioquímica e de Especialização em Saúde Pública, bem como os profissionais de

saúde do Hospital Estadual Américo Brasiliense, por aceitarem a participar deste estudo.

À diretoria do Hospital Estadual Américo Brasiliense, por investir na realização desta pesquisa e na minha formação profissional.

Ao Serviço de Apoio da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, por disponibilizar o número necessário de cópias dos instrumentos para a coleta de dados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de doutorado sanduíche concedida.

Ao Programa de Ciências Farmacêuticas da FCFar-Unesp/Araraquara, por permitir a condução deste trabalho e disponibilizar a infraestrutura necessária para sua concretização.

À secretaria da pós-graduação da FCFar-Unesp/Araraquara, pela paciência, pronto atendimento e cooperação durante todo o período de doutorado.

À Banca Examinadora da Qualificação, composta pela Prof. Dr. Maria Teresa Ferreira Herdeiro e Prof. Dr. Patricia Moriel, cujas sugestões e arguições aprimoraram a metodologia e enriqueceram o conteúdo deste trabalho.

À Prof. Dr. Cleopatra da Silva Planeta, pelo exemplo de profissionalismo e competência na coorientação deste estudo.

À Prof. Dr. Patrícia de Carvalho Mastroianni, por me apresentar ao universo da vigilância pós-comercialização de medicamentos, por confiar na minha competência para a realização deste estudo, por ser não apenas minha orientadora, mas uma amiga que conquistei com o passar dos anos.

RESUMO

Os sinais em farmacovigilância são gerados pelas notificações espontâneas de profissionais da saúde. No entanto, a subnotificação e a baixa qualidade dos relatos limitam a análise de causalidade de eventos adversos a medicamentos (EAM). Assim, o presente estudo validou intervenção educativa (IE) em farmacovigilância para profissionais hospitalares, com o intuito de analisar o impacto sobre o conhecimento, habilidade e atitude dos funcionários e comparou, com diferentes algoritmos de decisão, as categorias de causalidade das reações adversas (RAM) notificadas. Para tanto, realizou-se estudo longitudinal não controlado, conduzido em quatro etapas. A primeira correspondeu à validação da IE com alunos do curso de graduação em Farmácia-Bioquímica e de especialização em Saúde Pública da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp, em setembro e outubro de 2011. A IE proposta foi multifacetada e desenvolvida em quatro encontros de uma hora cada, nos quais foram realizadas as seguintes atividades: aplicação de questionário para avaliação do conhecimento, habilidade e atitude antes e após a IE; realização de aula expositiva, prática e distribuição de material educativo. As respostas do questionário e os critérios mínimos e desejados de constarem na ficha de notificação de EAM foram analisados e comparados, respectivamente, com as definições da Organização Mundial da Saúde e da Organização Pan-Americana de Saúde, as quais foram consideradas padrão-ouro. A segunda etapa foi referente à realização da IE para os profissionais (equipe médica, de enfermagem e multidisciplinar) do Hospital Estadual Américo Brasiliense, entre fevereiro a abril de 2012 e o seguimento do número de notificações realizadas nos 12 meses anteriores e posteriores à IE. A terceira etapa compreendeu o monitoramento intensivo de RAM, por meio da triagem de prontuários com nove dos 24 rastreadores de EAM desenvolvidos pelo *Institute for Healthcare Improvement*, a fim de calcular o índice de subnotificação. A quarta etapa compreendeu a avaliação da causalidade de RAM, por quatro observadores, de forma independente, com dez algoritmos de decisão, para comparar a taxa de acordo de imputação inter-observadores. Participaram do estudo 14 voluntários (para a validação) e 173 profissionais da saúde. A IE mostrou-se efetiva para a aquisição de conhecimento ($p < 0,0001$) e habilidade ($p < 0,0001$) em farmacovigilância, bem como aumentou em 70 vezes o número absoluto de notificações de EAM, sendo os erros de medicação ($n=165$) os problemas mais reportados. A IE promoveu a identificação de erros de medicação ($n=3$) e RAM ($n=7$) graves, sendo que a equipe de enfermagem foi a que mais notificou ($n=150$). Verificou-se elevado coeficiente de subnotificação, pois apenas uma em 71 possíveis RAM foi notificada. Os algoritmos de Emanuel e da OMS foram os que demonstraram melhor concordância (regular) inter-observadores ($k=0,36$) para a análise da causalidade de RAM. Conclui-se que a IE promoveu impacto quanti e qualitativo nas notificações de EAM. Assim, a inclusão da equipe multidisciplinar na análise da segurança dos medicamentos é uma estratégia interessante para melhorar a comunicação em farmacovigilância. Além disso, os dados sugerem que os algoritmos possuem baixa habilidade na imputação de RAM.

Palavras-chave: Educação continuada. Conhecimentos, Atitudes e Prática em Saúde. Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos. Farmacovigilância. Vigilância de produtos comercializados. Eventos adversos a medicamentos e reação adversa.

ABSTRACT

Spontaneous reports by health professionals generate signals in pharmacovigilance. However, the passive method has limitations and the most important of them are underreporting and poor quality of data, hindering the causality assessment of adverse drug events (ADE). Therefore, the present study aimed to validate an educational intervention (EI) in pharmacovigilance for hospital professionals, in order to analyze the impact on knowledge, skill and attitude of the staff and to compare the causality's categories of adverse drug reactions (ADR) with different decision algorithms. Then, we performed a longitudinal not randomized study which was conducted in four phases. The first one corresponded to the validation of EI with undergraduate students of the Pharmacy course and post-graduation students of the Public Health of the School of Pharmaceutical Sciences- UNESP, in September and October/2011. We proposed a multifaceted EI which was developed in four meetings with one hour each one. The following activities were carried out: application of a questionnaire to assess the knowledge, skill and attitude before and after EI; lecture; practical class and education material distribution. Answers of questionnaire and minimum and desired criteria to fill the ADE form were analyzed and compared with definitions of World Health Organization and Pan American Health Organization, which were considered gold-standard answers. The second phase comprised the development of EI for professionals (medical staff, nursing and multidisciplinary team) of the Hospital Estadual Américo Brasiliense, among February and April/2012, as well as the follow up of the number of reports made during 12 months before and after EI. Third phase was the intensive monitoring of ADR by screening of medical records with nine of 24 trigger tools developed by the Institute for Healthcare Improvement, in order to calculate ADR underreporting rate. Fourth phase was the ADR causality assessment by four judges, independently, with ten decision algorithms, to compare rate of agreement between-raters. The study included 14 volunteers (for validation) and 173 health professionals. EI showed to be effective for acquisition of knowledge ($p < 0.0001$) and skills ($p < 0.0001$) in pharmacovigilance and increased 70-fold the absolute number of ADE reports, being medication errors ($n=165$) the problem most reported. High underreporting rate was observed, since just one out 71 ADR was reported. EI promoted identification of serious medication errors ($n=3$) and ADR ($n=7$). Nursing staff reported majority of drug related problems ($n=150$). Emanueli and WHO algorithms showed better agreement rate (regular) between-raters ($k=0.36$) related to ADR causality assessment. Therefore, EI promoted quantitative (attitude) and qualitative (skills) impact on relevant ADE reporting. Then, the inclusion of multidisciplinary team in drug safety analysis is an interesting strategy to improve risk communication regarding drug use. Furthermore, data suggests that algorithms have low ability of ADR imputation.

Key-words: Continuing education. Health knowledge, attitudes, practices. Adverse drug reaction reporting systems. Pharmacovigilance. Product Surveillance, Postmarketing. Drug-related side effects and adverse reactions.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1.** Esquema ilustrativo das etapas do estudo, tempo de monitoramento e atividades desenvolvidas.44
- FIGURA 2.** Universo da pesquisa e caracterização da amostra, segundo a estratificação das categorias profissionais incluídas na intervenção educativa, durante o período de coleta de dados (fevereiro a abril). Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.47
- FIGURA 3.** Impacto da intervenção educativa sobre a prevalência de notificações de eventos adversos a medicamentos, após o primeiro quadrimestre da realização do estudo. Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.56
- FIGURA 4.** Impacto da intervenção educativa sobre o comportamento/atitudes dos profissionais na notificação de eventos adversos a medicamentos em um hospital geral. Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.57
- FIGURA 5.** Impacto da intervenção educativa em farmacovigilância sobre a prevalência de eventos adversos a medicamentos notificados, segundo etiologia, em um hospital geral. Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.58
- FIGURA 6.** Número absoluto de notificações de erros de medicação realizadas pelos profissionais, estratificados segundo etiologia do erro e gravidade do evento, em um hospital geral (n=165). Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.59
- FIGURA 7.** Apresentação gráfica da taxa de acordo na avaliação da causalidade obtida pelos dez algoritmos utilizados, de acordo com a análise estatística Light's kappa (gráfico A) e Cohen's kappa (gráfico B).73

LISTA DE QUADROS

- QUADRO 1.** Competências comportamentais sugeridas para a atuação em farmacovigilância, adaptado de Edwards *et al.* (2006).....**20**
- QUADRO 2.** Critérios mínimos (informações imprescindíveis) e dados necessários a serem considerados para o relato de reação adversa a medicamentos (RAM) e erros de medicação, de acordo como a Organização Pan-Americana de Saúde (OPS, 2011).**34**
- QUADRO 3.** Respostas consideradas padrão-ouro para a avaliação do conhecimento em farmacovigilância, por meio do questionário elaborado.....**35**

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Interpretação do valor de Kappa (K).....	43
TABELA 2. Adesão dos profissionais elegíveis e impacto da intervenção educativa sobre o conhecimento em farmacovigilância e habilidade em preencher a ficha de notificação de eventos adversos a medicamentos, segundo as categorias profissionais incluídas no estudo (n=173). Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.	48
TABELA 3. Análise qualitativa do impacto da intervenção educativa sobre o conhecimento relacionado à farmacovigilância, de acordo com as definições elaboradas pelos profissionais elegíveis (n=173). Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.	49
TABELA 4. Frequência e etiologia dos erros de medicação notificados após a intervenção educativa pelos profissionais (n=165). Américo Brasiliense- SP (Brasil), 2012.	60
TABELA 5. Reações adversas a medicamentos (RAM) notificadas pelos profissionais após a intervenção educativa, segundo características do paciente, medicamentos suspeitos, expectativa e frequência de ocorrência, bem como gravidade. Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.	62
TABELA 6. Eficácia dos rastreadores na identificação de RAM em pacientes hospitalizados nos períodos de novembro a janeiro/2012 e maio a julho/2012.	66
TABELA 7. Comparação dos resultados das categorias de causalidade de reações adversas a medicamentos, analisados de forma independente por quatro juízes, de acordo com o algoritmo de decisão utilizado (n= 44). Américo Brasiliense -SP (Brasil), 2012.	71

TABELA 8. Acordo na avaliação da causalidade obtida pelos dez algoritmos utilizados, de acordo com a análise estatista Cohen's kappa e Light's kappa.
.....**72**

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNMM: Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
EAM: Evento Adverso a Medicamento
EM: Erros de Medicação
DCB: Denominação Comum Brasileira
DCI: Denominação Comum Internacional
DQM: Desvio da Qualidade de Medicamento
IE: Intervenção Educativa
OMS: Organização Mundial de Saúde
OPS: Organização Pan-Americana da Saúde
RAM: Reação Adversa a Medicamento
SINFAV: Sistema Nacional de Farmacovigilância
SIT: Suspeita de Inefetividade Terapêutica
TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido
UFARM: Unidade de Farmacovigilância

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 CAUSAS DE SUBNOTIFICAÇÃO.....	17
1.2 ESTRATÉGIAS PARA INCENTIVAR A NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO.....	21
1.3 IMPACTO DAS INTERVENÇÕES EDUCATIVAS EM FARMACOVIGILÂNCIA	22
1.4 ANÁLISE DA CAUSALIDADE DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	24
2 OBJETIVOS	28
2.1 OBJETIVO GERAL	28
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
3 METODOLOGIA.....	29
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	29
3.2 LOCAL DO ESTUDO.....	29
3.3 UNIVERSO DA PESQUISA	30
3.4 AMOSTRA.....	30
3.5 DESENHO EXPERIMENTAL.....	31
3.5.1 Primeira etapa: Validação da intervenção educativa (t_0)	31
3.5.2 Segunda etapa: Intervenção educativa hospitalar (t_1 a t_3)	36
3.5.3 Terceira etapa: Coeficiente de subnotificação de reação adversa a medicamento (t_4)	38
3.5.4 Quarta etapa (t_5): Análise da causalidade de reação adversa a medicamento	41
3.6 Avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa	43
3.7 Registro no ClinicalTrials.gov.....	43
4 RESULTADOS	45
4.1 VALIDAÇÃO DA INTERVENÇÃO EDUCATIVA.....	45
4.2 INTERVENÇÃO EDUCATIVA PARA PROFISSIONAIS HOSPITALARES.....	46
4.2.1 Impacto da intervenção sobre o conhecimento e habilidade em farmacovigilância	46
4.2.2 Impacto da intervenção sobre as atitudes dos profissionais.....	55
4.3 COEFICIENTE DE SUBNOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO ..	66
4.4 ANÁLISE DA CAUSALIDADE DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO	68
5 DISCUSSÃO	74
5.1 INTERVENÇÃO EDUCATIVA PARA PROFISSIONAIS HOSPITALARES.....	74
5.2 COEFICIENTE DE SUBNOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO ..	81
5.3 ANÁLISE DA CAUSALIDADE DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO	83
6 CONCLUSÃO.....	95
7 REFERÊNCIAS	96
ANEXOS.....	110
APÊNDICES.....	133

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2002), a farmacovigilância é a ciência relativa à “detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”. Portanto, corresponde a uma prática de fundamental importância, pois permite a avaliação do risco/benefício da utilização dos medicamentos disponíveis no mercado.

No Brasil, os primeiros esforços no sentido de abordar as questões relacionadas às reações adversas ocorreram na década de 1970, período em que foram publicadas algumas legislações, as quais foram consideradas tentativas infrutíferas para o desenvolvimento da farmacovigilância no país (OPS, 2002).

A implantação efetiva deste serviço no âmbito nacional iniciou em 1999, quando foi fundada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com a missão de proteger e promover a saúde, garantindo a segurança sanitária dos produtos e serviços. Dentro de sua estrutura organizacional, foi instituída uma unidade técnica, denominada Unidade de Farmacovigilância (UFARM), que implementou e coordena o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV), como parte da estruturação de um sistema nacional de vigilância sanitária, que visa ao uso seguro e à vigilância de medicamento (VARALLO *et al.*, 2010).

Entretanto, o principal passo para a consolidação desta ciência ocorreu em 2001, ano em que o Brasil foi inserido como membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo *The Uppsala Monitoring Centre* (Suécia), centro colaborador da OMS (OPS, 2002). No mesmo ano, foi publicada a Portaria do Ministério da Saúde nº 696 de 07 de maio de 2001, instituindo o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM). Estes fatores foram importantes para a estruturação do sistema de farmacovigilância no país (OPS, 2002).

O CNMM iniciou o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV) com a implantação da Rede Sentinela, composta por hospitais escolas que monitoram a qualidade e o perfil de segurança dos medicamentos utilizados em nível hospitalar, além de promover o uso racional desses medicamentos. Estes hospitais foram selecionados pelo porte em relação ao número de leitos e pelo número de

programas de residência médica. Além da farmacovigilância, são abordados no programa: tecnovigilância, hemovigilância, vigilância de saneantes e infecção hospitalar (OPS, 2002).

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, há no Brasil 6.875 estabelecimentos de saúde com internação (hospitais), dos quais 41,3% (2.839/6.875) são públicos e 58,7% (4.036/6.875) privados (IBGE, 2010). Atualmente, 247 hospitais compõem a rede sentinela. Portanto, menos de 3,5% (242/6.875) das instituições de saúde de nível terciário ou quaternário são responsáveis por 60% das notificações recebidas pela UFARM (SOUZA *et al.*, 2004). Tal fato demonstra que esta rede é a principal fonte de notificação de eventos adversos a medicamentos (EAM), permitindo a avaliação do risco/benefício da utilização de medicamentos e a regulamentação destes produtos no mercado brasileiro. Estes dados também sugerem que há subnotificação dos relatos dos casos de EAM no país.

Com o intuito de melhorar este cenário, em 2013 foi publicada a RDC n° 36 (BRASIL, 2013), a qual institui as ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde. A publicação desta revolução foi um avanço para a regulamentação e fiscalização das tecnologias de saúde disponíveis no mercado. Isto porque, atualmente, todo e qualquer estabelecimento de saúde terá que compor um núcleo de segurança do paciente, o qual deverá detectar, monitorar e notificar incidentes e eventos adversos relacionados ao uso destes produtos. Além disso, compete ao núcleo a elaboração de estratégias para a gestão dos riscos, a fim de promover a segurança do usuário.

Neste contexto, as atividades relacionadas à análise da segurança dos medicamentos se destacam na questão gerencial, devido ao potencial de iatrogenias que podem colocar o paciente em risco, principalmente no nível terciário, onde há alta incidência de reações adversas a medicamentos (RAM) relacionados à admissão hospitalar e a óbitos (OPS, 2011).

Estudos demonstram que a prevalência de admissões hospitalares relacionadas ao uso de medicamentos pode chegar a 54,5% (VARALLO *et al.*, 2011; NOBLAT *et al.*, 2010; MASTROIANNI *et al.*, 2009, PFAFENBACH *et al.*, 2002). A variabilidade deste intervalo pode ser explicada em função do método epidemiológico utilizado no

estudo, da enfermaria onde se realizou a coleta de dados, das características dos pacientes incluídos e dos instrumentos utilizados para a análise do EAM.

Durante a hospitalização, Camargo *et al.* (2006) verificou que 43% dos pacientes foram acometidos por pelo menos uma RAM. Portanto, estes dados sinalizam a necessidade de seguimento farmacoterapêutico para a detecção precoce de problemas relacionados ao uso de medicamentos, para contribuir com a elaboração de protocolos de segurança dos pacientes e para minimizar gastos desnecessários para os estabelecimentos de saúde.

Em 2005, foram registradas no Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) cerca de 21.500 internações (59 internações/dia) devidas a problemas associados ao uso de medicamentos, totalizando o custo aproximado de R\$ 8.300.000,00 (BRASIL, 2009a). No período de 1996 a 2003, de acordo com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde, ocorreram aproximadamente 6.000 mortes devido ao uso de medicamentos (BRASIL, 2009a).

Embora a escassez de hospitais aptos a realizarem atividades de gerenciamento de risco sanitário tenda a diminuir com a publicação da RDC n° 36 (BRASIL, 2013), o problema da subnotificação provavelmente permanecerá como limitação da tentativa de ampliar as atividades de análise da segurança dos medicamentos, uma vez que há falta de recurso humano qualificado para desenvolvê-las.

Os principais fatores associados à escassez de mão de obra qualificada são: a recente inclusão de disciplinas relacionadas ao uso racional de medicamentos e farmacovigilância nos projetos pedagógicos dos cursos de saúde das universidades nacionais (farmácia, medicina e enfermagem) (VARALLO *et al.*, 2011), bem como atenção farmacêutica nas grades curriculares do ensino de farmácia; por existir poucos cursos *lato sensu* sobre vigilância de medicamentos e, também, pelo fato do conceito de Atenção Farmacêutica e sua interface com a Farmacovigilância não ter sido consolidado no país, já que a proposta foi elaborada em 2002 (OPS, 2002) e, desde então, não houve evolução das definições e das práticas.

Tal fato resulta na comunicação de evidências científicas pouco robustas referentes à segurança dos medicamentos, limitando, assim, a análise referente aos parâmetros de qualidade, segurança e efetividade destes produtos.

1.1 Causas de subnotificação

O baixo número de relatos voluntários de EAM é um problema de âmbito internacional. Segundo Edwards (2012), a subnotificação ocorre em função da ausência de retroalimentação aos notificadores, da precária utilização das modernas tecnologias de comunicação para promover a disseminação dos riscos em farmacovigilância, além da baixa qualidade dos relatos, a qual impossibilita a análise de causalidade ou o estabelecimento do grau de imputabilidade das RAM.

Revisão sistemática verificou que o índice de subnotificação de RAM pode variar de 6 a 100%, dependendo da metodologia empregada no estudo, do tamanho da amostra analisada e do tempo de monitoramento (HAZELL e SHAKIR, 2006). Os casos menos notificados, segundo os autores, são os eventos considerados graves e associados com o óbito do paciente, os quais foram relatados, em média, apenas 15%.

Em 1976, Inman propôs um modelo de teorema denominado os sete pecados mortais, a fim de explicar as razões de subnotificação entre os médicos. De acordo com este estudo, os sete principais fatores relacionados à baixa adesão dos profissionais de saúde nas atividades de farmacovigilância são:

- 1) Complacência (crença de que as RAM graves já estão bem documentadas após o lançamento do medicamento no mercado).
- 2) Medo de envolver-se em litígio (processo legal).
- 3) Culpa por ter sido responsável pelo dano observado no paciente.
- 4) Ambição por compilar e publicar série de casos ou benefício financeiro.
- 5) Ignorância de como relatar a notificação (acreditar que apenas RAM graves e inesperadas devem ser notificadas).
- 6) Insegurança em reportar meras suspeitas de RAM (crença em notificar apenas quando se há certeza de que o dano foi causado pelo uso de determinado medicamento).
- 7) Indiferença, ou seja, falta de interesse, tempo ou outras desculpas relacionadas à procrastinação do relato de danos causados pelo uso de medicamentos.

Varallo *et al.* (2014a) (APÊNDICE A) verificaram que após quatro décadas da elaboração do teorema supracitado, os sete pecados descritos por Inman permanecem como as principais razões para que os profissionais não exerçam as atribuições relativas à farmacovigilância. Ademais, mediante o comportamento/attitudes dos profissionais da saúde verificados nos trabalhos, evidenciou-se o oitavo motivo, que é a falta de formação acadêmica para a análise do risco/benefício da utilização de medicamentos (VARALLO *et al.*, 2014a).

Estudo conduzido no Reino Unido (SMITH e WEBLEY, 2013) observou que, apesar da farmacovigilância ser uma disciplina compulsória, a maioria dos cursos de graduação de farmácia (54%) dispõem pouco tempo de ensino (menos de quatro horas) sobre este tema. Assim sendo, limita-se o desenvolvimento das competências necessárias para a atuação neste serviço. Em outras palavras, não se formam recursos humanos qualificados e capacitados para a promoção dos estudos de vigilância pós-comercialização de medicamentos.

No Brasil o cenário não é diferente. Embora tenha ocorrido a reestruturação da grade curricular do curso de farmácia com a formação generalista, o conteúdo abordado nas disciplinas é pífio para assegurar que o farmacêutico recém-formado desenvolva atividades de seguimento farmacoterapêutico e farmácia clínica. O conteúdo abordado continua tecnicista, priorizando a atuação na indústria farmacêutica. Os temas relacionados à terapêutica, medicina baseada em evidência e farmacovigilância são incluídos como tópicos das disciplinas de saúde pública, atenção farmacêutica ou farmacoterapia.

Entretanto, a inserção de disciplinas destas naturezas na grade curricular não é suficiente para suprir as deficiências no ensino farmacêutico. Também é necessária a tutoria e preceptoria de alunos nos estabelecimentos de saúde, a fim de entrarem em contato com os pacientes, para que seja possível o desenvolvimento de raciocínio clínico adequado e de competências que possam contribuir nas atividades de segurança do paciente e análise da segurança dos medicamentos.

Edwards *et al.* (2006) sugerem que a educação em farmacovigilância deve permitir o desenvolvimento de dois tipos básicos de competências para a atuação nesta área, a saber: 1) competência funcional, a qual compreende o

estabelecimento de padrões de trabalho desejados para permitir a mensuração de indicadores e; 2) competência comportamental, que define o conhecimento, atitudes/comportamento, habilidades, características pessoais que são necessários para a realização das atividades com eficiência.

O Quadro 1 mostra as competências comportamentais sugeridas por Edwards *et al.* (2006), considerando-se os diferentes atores envolvidos na análise da segurança dos medicamentos: profissionais da saúde comprometidos com a notificação e os responsáveis pela análise causalidade de RAM.

Já as competências funcionais são: gerenciamento das evidências (identificação das notificações, gestão das informações, classificações do evento, dentre outras); revisão da literatura (análise do risco/benefício da utilização do medicamento); detecção do sinal (sua posterior avaliação e comunicação dos riscos/benefícios associados à tecnologia avaliada) e elaboração de boletins periódicos.

Portanto, faz-se necessária a adaptação da grade curricular do ensino superior dos cursos de saúde, a fim de educar satisfatoriamente os futuros profissionais para as atividades de vigilância pós-comercialização de medicamentos. Deste modo, a adesão ao serviço aumentará, ou seja, haverá conscientização sobre a importância da notificação de EAM, a qualidade dos relatos melhorará, a detecção precoce de EAM será mais efetiva e a farmacovigilância passará de uma ação reativa para proativa.

QUADRO 1. Competências comportamentais sugeridas para a atuação em farmacovigilância, adaptado de Edwards *et al.* (2006).

Competências em farmacovigilância	Profissionais	
	Notificadores	Analistas da causalidade
Entender as implicações e a regulamentação	<ul style="list-style-type: none"> - Ter entendimento básico dos princípios e regulamentação da área; - Conhecer as principais prioridades. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ter um bom entendimento dos princípios e regulamentação da área; - Conhecer as prioridades; - Contribuir para a melhoria dos procedimentos; - Conscientizar-se sobre outras fontes de dados em farmacovigilância.
Entender seu próprio papel nas atividades de farmacovigilância e como se encaixa na estrutura organizacional e função	<ul style="list-style-type: none"> - Entender como si próprio contribui para o sistema de farmacovigilância; - Familiarizar-se com todos os processos em farmacovigilância. 	<ul style="list-style-type: none"> - Entender seu papel enquanto equipe; - Ter conhecimento suficiente da estrutura e a inter-relação com a agência regulatória.
Entender sua interação e influência nas decisões organizacionais	<ul style="list-style-type: none"> - Conscientizar-se sobre as relações com outras atividades relevantes dentro da organização. 	<ul style="list-style-type: none"> - Desenvolver interações com outras atividades organizacionais.
Identificar sinais e conduzir análise das evidências	<ul style="list-style-type: none"> - Analisar evidências básicas sobre avaliação do risco/benefício para identificar inconsistências e erros; - Capacidade de explicar o papel pessoal e as responsabilidades para outros funcionários. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ter habilidade em identificar tendências e assimilar este conhecimento com ações.
Resolução de problemas e julgamento	<ul style="list-style-type: none"> - Identificar problemas simples e propor soluções para melhorar a efetividade. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ser criativo para propor soluções práticas.
Habilidades de comunicação	<ul style="list-style-type: none"> - Ser capaz de comunicar claramente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ser objetivo e usar terminologia adequada.

1.2 Estratégias para incentivar a notificação de evento adverso a medicamento

A vigilância passiva de EAM é o método mais empregado para a geração de sinais, ou seja, hipótese de que determinado evento clínico observado está relacionado ao uso de determinado medicamento.

A preferência pela vigilância passiva se dá em função do baixo custo de sua aplicação, além de sua elevada sensibilidade em detectar RAM inesperadas (não descritas durante os estudos de fase III), graves (relacionadas à hospitalização, prolongamento do período de internação, incapacidades temporárias ou permanentes; associada com o óbito) (MOORE *et al.*, 1998) e raras (cuja frequência de ocorrência é entre 0,01% a 0,1%) (MEYBOOM e EGBERTS, 1999). Estes critérios são os principais parâmetros considerados na análise do risco/benefício da utilização dos medicamentos para a regulamentação do mercado farmacêutico.

Neste sentido, vários trabalhos estão sendo desenvolvidos com o intuito de aumentar os relatos de problemas relacionados a medicamentos e, por conseguinte, melhorar a comunicação dos riscos em farmacovigilância.

A literatura é rica em exemplos, para os quais, na maioria, a efetividade já está esclarecida e bem documentada. Assim, citam-se: elaboração de intervenções educativas para melhorar a adesão de médicos e farmacêuticos ao sistema de notificação (GONZÁLES-GONZÁLES *et al.*, 2013); inclusão dos usuários de medicamentos (AVERY *et al.*, 2011) e dos enfermeiros nas atividades de análise da segurança do medicamento (EDWARDS, 2012), uma vez que em alguns países europeus esta atividade era restrita a categoria médica, já que acreditava-se que poderia elaborar relatos de melhor qualidade (EDWARDS, 2012; OPS, 2011); associação de diferentes métodos em farmacovigilância (vigilância passiva com monitoramento intensivo e/ou vigilância passiva com estudos farmacoepidemiológicos do tipo observacional) (PAL *et al.*, 2013; EDWARDS, 2012); triagem de EAM em prontuários por meio da utilização de rastreadores ou trigger tools (ROZICH *et al.*, 2003); avaliação da segurança das prescrições médicas para idosos (VARALLO *et al.*, 2014b) (APÊNDICE B), os quais compreendem a faixa etária mais susceptível à ocorrência de efeitos indesejáveis; bem como a constatação da necessidade de se investir na formação acadêmica em

farmacovigilância, tanto nas grades curriculares dos cursos de graduação quanto nas dos cursos de pós-graduação da área da saúde (HAZELL e SAKIR, 2006).

1.3 Impacto das intervenções educativas em farmacovigilância

Como mencionado anteriormente, as notificações de EAM por profissionais da saúde compreendem um sistema voluntário, cuja efetividade e sensibilidade são dependentes da iniciativa dos funcionários, da frequência com que notificam, da qualidade dos relatos, bem como da relevância das notificações.

O conhecimento em farmacovigilância é construído pelo acúmulo de informações providas das notificações, daí a importância em promover a adesão dos profissionais de saúde neste serviço, bem como das análises posteriores dos relatos e da condução de estudos farmacoepidemiológicos com o intuito de testar as hipóteses levantadas pela vigilância passiva do uso de medicamentos (LINDQUIST, 2004). Assim sendo, disseminar o conhecimento desta prática influencia na taxa de notificação e, por conseguinte, melhora a qualidade das informações sobre a segurança dos fármacos disponíveis no mercado.

Metodologia que tem se mostrado efetiva para sensibilizar/motivar os profissionais de saúde a atuarem em farmacovigilância é a elaboração de intervenções educativas, principalmente para médicos, farmacêuticos e enfermeiros que atuam no nível terciário de atenção à saúde (PAGOTTO *et al.*, 2013). Os resultados obtidos por estes estudos demonstram que as intervenções educativas melhoram as atitudes em farmacovigilância, pois promovem o aumento do número absoluto ou da taxa de notificações espontâneas nas instituições estudadas, bem como melhoram a qualidade dos relatos, ou seja, notificação de RAM inesperadas, relacionadas a medicamentos novos e graves (PAGOTTO *et al.*, 2013).

Figueiras *et al.* (2006) desenvolveram intervenção educativa multifacetada para médicos e verificaram aumento significativo na taxa de notificação de RAM graves ($p=0,001$), inesperadas ($p<0,002$), relacionadas a medicamentos novos ($p<0,001$) e com elevado nexos de causalidade ($p<0,001$).

Herdeiro *et al.* (2008), após realização de intervenção educativa em farmacovigilância para farmacêuticos observaram aumento de 10 vezes na taxa de notificação de RAM graves ($p= 0,002$); de quatro vezes de RAM inesperadas ($p=$

0,04); de nove vezes de RAM com elevado nexo de causalidade ($p=0,002$) e de 10 vezes associadas a medicamentos novos ($p < 0.001$).

Hanafi *et al.* (2014) elaboraram intervenção educativa para a equipe de enfermagem e concluíram que o método foi efetivo para a mudança de comportamento em relação às notificações de RAM ($p=0,002$), bem como para a aquisição de conhecimento em farmacovigilância ($p=0,000$).

Os métodos empregados para a elaboração das intervenções variam desde aulas expositivas presenciais (FIGUEIRAS *et al.*, 2006); envios repetidos de e-mail (BIAGE *et al.*, 2013); realizações de workshops e intervenções por telefone (HERDEIRO *et al.*, 2012); informações disponibilizadas em páginas de rede sociais (KNEZEVIC *et al.*, 2011) e em outros meios de comunicação em massa (VAN HUNSEL *et al.*, 2009) à distribuição de material educativo (RIBEIRO-VAZ *et al.*, 2011), brindes (PRIMO e CAPUCHO; 2011) e fichas de notificação (MCGETTIGAN *et al.*, 1997). Poucos estudos utilizam apenas uma técnica de intervenção, pois, de acordo com Forsetlund *et al.*, (2009), as intervenções multifacetadas, ou seja, as que utilizam mais de uma técnica interventiva são mais efetivas para mudarem o comportamento/atitudes dos profissionais da saúde em relação a diversos serviços, não especificamente os associados às atividades de vigilância pós-comercialização.

Não obstante, a mera sensibilização dos profissionais da saúde por meio das intervenções educativas não é suficiente para melhorar a comunicação dos riscos associados ao uso de medicamentos. Por isso, atenção especial vem sendo dispensada para a qualidade dos relatos, uma vez que é um fator crítico para permitir a análise da causalidade de RAM.

Assim sendo, a habilidade para o preenchimento das fichas de notificações também é abordada nas intervenções (ROLFES *et al.*, 2013; GERRITSEN *et al.*, 2011), com o intuito de elucidar as informações consideradas imprescindíveis e necessárias de constarem nestes documentos (OPS, 2011).

Como exemplo, pode-se citar o estudo desenvolvido por Gerritsen *et al.* (2011), que propuseram dois tipos de intervenção educativa para estudantes de medicina, a fim de avaliar o impacto sobre a qualidade dos relatos. O primeiro compreendeu aulas expositivas e o segundo incluiu aula prática. Os autores verificaram que houve diferença significativa entre os dois métodos [OR= 5,0; IC

95% (1,1 - 23.6)], sendo que as notificações de RAM foram melhor documentadas no grupo que recebeu a intervenção prática.

Neste sentido, pode-se concluir que as intervenções educativas tratam-se de estratégias eficientes para a mudança de comportamento/atitudes de profissionais da saúde, pois contribuem para a adesão ao serviço e, por conseguinte, para a avaliação da segurança, qualidade e efetividade das tecnologias em saúde.

1.4 Análise da causalidade de reações adversas a medicamentos

A avaliação de causalidade tem como objetivo analisar a probabilidade de um determinado fármaco ser a causa de um efeito adverso observado (OPS, 2011). Trata-se do propósito final da farmacovigilância, sendo um importante componente para auxiliar as agências de vigilância sanitária a fiscalizar e regulamentar o mercado farmacêutico. Isto porque é uma atividade que contribui para a avaliação do risco/benefício da utilização dos medicamentos (MACEDO *et al.*, 2005), a qual poderá implicar em futuras recomendações relacionadas aos fármacos que estão sujeitos à vigilância pós- comercialização (NUNES, 2000), principalmente os considerados novos, ou seja, com menos de cinco anos de obtenção de registro (APÊNDICE C).

Os critérios considerados para a associação da imputabilidade baseiam-se no modelo de relação causal desenvolvido por Austin Bradford-Hill, que considera para a avaliação a força de associação, a consistência, a temporalidade, a especificidade, o gradiente biológico, a plausibilidade, a coerência, a evidência experimental e analogia (SHAKIR e LAYTON, 2002).

De acordo com estes critérios, alguns parâmetros devem ser considerados para avaliar a causalidade de RAM, com o intuito de minimizar a subjetividade e o viés da análise. De acordo com Farcas e Bojita (2009), os aspectos a serem observados são: relação temporal entre a tomada do medicamento e o aparecimento do evento adverso (*time to onset*), outros possíveis diagnósticos (causas alternativas que possam explicar o caso), seleção do fármaco suspeito (com fundamentos da literatura científica), se com a retirada do medicamento houve a melhora dos sinais e sintomas (*dechallenge*), se com a reexposição ao medicamento houve piora dos sinais e sintomas (*rechallenge*) e interações medicamentosas potenciais.

Além disso, é importante verificar se o paciente possui pré-disposição para desenvolver as RAM relatados (idiossincrasia), bem como o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do fármaco suspeito, pois caso o paciente apresente, por exemplo, insuficiência renal, é necessário observar se foram feitos ajustes de doses para evitar os efeitos tóxicos da substância (FARCAS e BOJITA, 2009) e, por conseguinte, garantir a segurança do paciente.

A partir do final da década de 1970, diversos algoritmos de decisão, com diferentes graus de complexidade foram desenvolvidos com o propósito de facilitar e criar uma nova uniformização para a análise de causalidade (detecção de RAM). Tais algoritmos são métodos sistemáticos, em forma de questionário, em que diversos critérios relevantes para avaliação dos efeitos adversos são considerados para a análise. As questões são formuladas com o intuito de determinar relação temporal entre o efeito e a tomada do medicamento, causas alternativas que possam elucidar a etiologia do evento, os resultados obtidos mediante a descontinuação do medicamento e sua reintrodução, bem como considera as características clínicas do paciente durante a análise (NUNES, 2000). Esses métodos convertem as respostas encontradas em valores numéricos que, somados, dão a medida da probabilidade do efeito em análise ter sido causado pelo medicamento suspeito (WHO, 2009).

A maioria dos algoritmos compartilha características básicas comuns, com o intuito de coletar informações adequadas sobre o caso para que este seja concluído de forma objetiva. Vários deles têm sido publicados para resolver questões de vieses metodológicos, reprodutibilidade e validade na avaliação de causalidade (DOHERTY, 2009). Portanto, a utilização destes instrumentos é vantajosa, já que possibilita a padronização de análise das RAM, pois são instrumentos estruturados especificamente para identificação dos efeitos adversos, devendo, teoricamente, fazer uma decisão mais objetiva da causalidade (DOHERTY, 2009).

Entretanto, estes instrumentos apresentam algumas limitações e peculiaridades, o que dificulta a comparação dos dados dos estudos que os utilizam. Dentre elas citam-se: atribuição arbitrária de pesos diferentes para cada critério relacionado à avaliação do desenvolvimento de RAM (subjetividade da análise) e a ausência de informações completas sobre as questões que envolvem a retirada e

reexposição ao medicamento suspeito, as quais quase sempre não são respondidas, uma vez que tais ações dificilmente são realizadas na prática clínica (DOHERTY, 2009).

Deste modo, não há um instrumento considerado padrão ouro para a análise do grau de imputabilidade de RAM, uma vez que há discordâncias entre as análises destes instrumentos, porque os parâmetros utilizados para a avaliação, dependendo do instrumento utilizado, divergem entre si.

Estudo realizado por Macedo *et al.* (2005) analisou o grau de imputabilidade das notificações de RAM recebidas pelo Núcleo Central de Farmacovigilância de Portugal, utilizando diferentes algoritmos de causalidade. Os autores observaram que há diferenças nas proporções do grau de imputabilidade (definida/certa, provável, possível e improvável), dependendo do instrumento utilizado, corroborando com a necessidade de identificar o algoritmo capaz de detectar com maior precisão as RAM, levando em consideração a casuística do estabelecimento de saúde em que for aplicado.

Diante do exposto, a comunicação de riscos em farmacovigilância depende, fundamentalmente, da participação dos profissionais da saúde na notificação de EAM. No entanto, a adesão *per se* ao serviço de farmacovigilância é insuficiente para contribuir com informações robustas, reais e fidedignas em relação ao risco/benefício da utilização de medicamentos. Assim sendo, se faz necessária a capacitação dos profissionais quanto à qualidade do relato, ou seja, orientá-los sobre o correto preenchimento da ficha de notificação de EAM, para que as autoridades sanitárias tenham condições de interpretar os dados sem vieses e, por conseguinte, auxiliar na análise de causalidade das RAM.

Neste contexto, evidencia-se a necessidade de um estudo brasileiro que compare e avalie os algoritmos de decisão para identificação do mais robusto e adequado para a imputação de RAM em pacientes hospitalizados não críticos.

Além disso, com a publicação da RDC n° 36 (BRASIL, 2013), a validação de um método de intervenção educativa para profissionais da saúde é de fundamental importância para contribuir com a implementação do núcleo de segurança dos pacientes e, por conseguinte, para mudança de cultura em relação às atividades de farmacovigilância.

Portanto, o presente estudo mostra-se relevante para a política de gerenciamento de risco e segurança dos pacientes hospitalizados, pois contribuirá para a elaboração de protocolos de segurança do paciente e planos de minimização de riscos, bem como na qualificação de fornecedores para a seleção de medicamentos seguros, efetivos e com padrão de qualidade adequado.

Assim, este estudo testou as seguintes hipóteses:

- H_0 : Não há diferença entre os números de notificações de EAM antes e após a intervenção educativa, ou seja, não se observa diferenças nas atitudes em farmacovigilância dos profissionais hospitalares.
- H_1 : Após a intervenção educativa há aumento de duas vezes no número absoluto de notificação de EAM, ou seja, melhoram-se as atitudes em farmacovigilância dos profissionais hospitalares (PEDRÓS *et al.*, 2009).
- H_0 : Não há diferenças nas proporções das categorias do grau de imputabilidade de RAM hospitalares obtidas pelos diferentes algoritmos de causalidade identificados no presente estudo.
- H_1 : Há diferenças nas proporções das categorias do grau de imputabilidade de RAM hospitalares obtidas pelos diferentes algoritmos de causalidade identificados no presente estudo (MACEDO *et al.*, 2005).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- a) Implantar e avaliar um serviço de farmacovigilância no Hospital Estadual Américo Brasiliense e comparar as categorias de causalidade de RAM notificadas pelos profissionais com diferentes algoritmos de decisão.

2.2 Objetivos específicos

- a) Validar método de intervenção educativa para os profissionais de saúde e oficiais administrativos que atuam nas enfermarias do Hospital Estadual Américo Brasiliense para incentivar a notificação de EAM hospitalares.
- b) Avaliar o impacto da intervenção educativa em relação ao conhecimento adquirido, atitude e habilidade em farmacovigilância (notificação de EAM).
- c) Analisar o coeficiente de concordância inter-observadores na imputação de RAM utilizando diferentes algoritmos de decisão.
- d) Estimar o coeficiente de subnotificação de RAM por meio da comparação do método passivo (notificações espontâneas por profissionais da saúde e oficiais administrativos que atuam nas enfermarias) e o monitoramento intensivo (uso de rastreadores para a triagem de RAM nos prontuários) utilizados em farmacovigilância.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Conduziu-se estudo longitudinal, prospectivo não controlado para avaliar o conhecimento, atitude e habilidade em farmacovigilância dos profissionais de saúde e oficiais administrativos que atuam nas enfermarias do Hospital Estadual Américo Brasiliense, antes e após intervenção educativa em saúde. Ademais, foram analisadas as RAM notificadas após a intervenção, utilizando diferentes algoritmos de decisão, a fim de verificar a concordância inter-observadores entre as categorias de causalidade.

3.2 Local do estudo

A pesquisa foi realizada no Hospital Estadual Américo Brasiliense, que conta com 104 leitos. Optou-se por este hospital devido ao vínculo administrativo com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, propiciando as atividades de assistência, pesquisa e ensino.

Além disso, justificou-se a escolha do estabelecimento, pois a cidade de Américo Brasiliense está localizada na região de Araraquara e São Carlos, a qual compreende 24 municípios, nos quais não há nenhuma instituição de saúde de nível terciário que compõe a Rede Sentinela (principal fonte de notificação espontânea de EAM). O hospital sentinela mais próximo está localizado a 90,2 Km de distância. Portanto, sugere-se que a ausência de um estabelecimento de saúde do nível terciário na região apto a realizar atividades de análise da segurança dos medicamentos contribui para a subnotificação de EAM, sobretudo por não haver incentivos para a formação de recursos humanos com potencial para contribuir para a promoção da farmacovigilância.

O Hospital Estadual de Américo Brasiliense é uma instituição pública, geral, que atende as seguintes especialidades clínicas: geriatria, neurologia, clínica médica, infectologia e unidade de terapia intensiva adulta. Com relação às especialidades cirúrgicas são atendidos casos de nefrologia/urologia, oftalmologia, ortopedia/traumatologia, gastroenterologia, cirúrgica geral, torácica, otorrinolaringologia, plástica e ginecologia.

Atualmente, a instituição está em processo de acreditação hospitalar. Deste modo, estão sendo implantados os planos de gerenciamento de risco e farmácia clínica. As atividades de farmácia clínica desenvolvidas no estabelecimento são: análise de prescrição médica, seguimento farmacoterapêutico, farmacovigilância, identificação e monitoramento dos medicamentos considerados potencialmente perigosos, orientação de alta e participação nos grupos de orientação de nutrição enteral (GOTNE), anticoagulação e reabilitação neurológica (GOC-NEURO).

Entretanto, na época em que se iniciou o estudo não havia nenhuma estrutura pré-estabelecida para as atividades de farmacovigilância, gestão de risco e farmácia clínica. Portanto, as intervenções educativas propostas iniciaram a atividade de vigilância pós-comercialização de medicamentos no hospital em questão.

3.3 Universo da pesquisa

Todos os profissionais de saúde e oficiais administrativos que atuavam nas enfermarias do hospital de estudo, durante o período de coleta de dados.

3.4 Amostra

Foram considerados elegíveis para o estudo todos os profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros, auxiliares de enfermagem e farmácia, bem como a equipe multidisciplinar – assistentes sociais, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionistas, psicólogos, terapeutas ocupacionais) e os oficiais administrados que atuavam nas enfermarias, com vínculo empregatício no hospital de estudo, que realizaram a inscrição na intervenção e aceitaram a participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) (APÊNDICE D). Destes, contemplaram os critérios de exclusão os profissionais que entraram de licença médica, de férias, os que não quiseram responder ao questionário, mas aceitaram a participar a intervenção (aula prática e expositiva) e os que não participaram dos quatro encontros.

3.5 Desenho experimental

3.5.1 Primeira etapa: Validação da intervenção educativa (t_0)

A primeira etapa do estudo (t_0), correspondeu à validação da intervenção educativa (IE) com os alunos dos cursos de Especialização em Saúde Pública e de graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp, a fim de avaliar sua aplicabilidade no âmbito hospitalar.

a) Elaboração da intervenção educativa (IE) e dos instrumentos para a coleta de dados

A elaboração do método de intervenção educativa baseou-se no método proposto por Pagotto *et al.* (2013). Assim sendo, elaborou-se IE multifacetada, com o desenvolvimento de aulas expositiva e prática, aplicação de questionários para a avaliação do conhecimento, atitude e habilidade em farmacovigilância, bem como distribuição de material educativo – manual em farmacovigilância (APÊNDICE E). Para tanto, estipularam-se quatro encontros de uma hora cada, os quais foram realizados ao longo de duas semanas.

No primeiro encontro elucidou-se a metodologia elaborada para a realização da pesquisa (IE, número de encontros, a duração de cada encontro, os assuntos que seriam abordados e as atividades a serem realizadas). Os que aceitaram a participar do estudo assinaram o TCLE e responderam ao questionário de avaliação do conhecimento, atitude e habilidade em farmacovigilância.

O questionário foi elaborado com questões dissertativas (APÊNDICE F), em que o voluntário deveria relatar o conceito, o escopo e a importância da farmacovigilância; bem como quem são os responsáveis por notificar os eventos adversos no hospital e os problemas passíveis de notificação (o que notificar), além dos métodos utilizados para a notificação dos eventos adversos (notificação ativa e notificação passiva). O questionário também continha questões sobre os erros de medicação, ou seja, definição e quais são os fatores etiológicos. Este instrumento foi desenvolvido com base em estudos realizados previamente (PINHEIRO *et al.*, 2011; GERRITSEN *et al.*, 2011; GRUPTA *et al.*, 2011; SU *et al.*, 2010; PASSIER *et al.*, 2009; OSHIKOYA *et al.*, 2009; VESSAL *et al.*, 2009; HERDEIRO *et al.*, 2006;

HERDEIRO *et al.*, 2005; GREEN *et al.*, 2001; FIGUEIRAS, 1999; ELAND *et al.*, 1999; MCGETTIGAN *et al.*, 1997; BELTON *et al.*, 1997; BATEMAN *et al.*, 1992).

No segundo encontro foi ministrada aula expositiva para elucidar o porquê de implantar o Projeto de Farmacovigilância no hospital (quais são os objetivos e as metas a serem alcançadas, bem como sua importância); os conceitos de Farmacovigilância, de evento adverso, de RAM e Erros de Medicação (EM), de suspeitas Inefetividade Terapêutica (SIT) e desvios da qualidade de medicamentos (DQM), bem como apresentação de exemplos de notificações que ilustram cada uma destas definições. Além disso, foi explanado quem são os responsáveis em notificar, o que notificar e quando notificar, as causas de subnotificação e as consequências dos EAM para estabelecimento de saúde e paciente acometido (admissões hospitalares, morbi-mortalidade relacionada ao uso de medicamento e os custos hospitalares para o tratamento destes problemas). Também foi distribuído o material educativo (Manual em Farmacovigilância), o qual abordou o mesmo conteúdo explanado na aula expositiva.

No terceiro encontro conduziu-se aula prática (HERDEIRO *et al.*, 2012; RIBEIRO-VAZ *et al.*, 2011), com o intuito de habilitar os profissionais a preencherem corretamente as informações solicitadas pela Ficha de Notificação de EAM (APÊNCIDE G) elaborada para o hospital. Para tanto, os voluntários foram remanejados em grupos, os quais receberam um caso fictício de RAM (FARCAS e BOJITA, 2009), para discussão da situação apresentada e para o preenchimento da ficha. Após a dinâmica, foram elucidadas as informações consideradas imprescindíveis ou necessárias de constarem na notificação, a fim de permitir a análise da causalidade dos EAM notificados. Por este método, foi possível identificar as dificuldades encontradas durante o processo e, também, corrigir possíveis falhas identificadas durante a notificação.

Finalmente, no quarto encontro ocorreu a reaplicação do questionário da segunda etapa, com o intuito de avaliar o impacto da IE, bem como a elucidação de dúvidas.

b) Avaliação do impacto da intervenção educativa

A avaliação do conhecimento em farmacovigilância foi realizada por meio da análise e comparação das respostas obtidas pelo questionário, sendo atribuídas notas de zero a dez, de acordo com a resposta considerada padrão-ouro (QUADRO 3). Notas abaixo de cinco foram consideradas insatisfatórias, entre cinco e 7,5 foram consideradas regulares e as maiores de 7,5 foram consideradas satisfatórias. Os resultados obtidos foram demonstrados como mediana (máximo e mínimo), por contemplarem distribuição não paramétrica.

Já a avaliação da habilidade foi realizada de acordo com a percepção do voluntário em relação ao grau de relevância das informações a serem preenchidas na ficha de notificação. Assim, pediu-se para que destacassem os campos da ficha de notificação as informações que julgassem imprescindíveis, necessárias ou desnecessárias de serem relatadas. As respostas consideradas padrão-ouro para a correção foram os critérios mínimos e desejáveis preconizados pela Organização Pan-americana de Saúde (QUADRO 2). De acordo com as respostas obtidas, notas de zero a dez também foram atribuídas, sendo os resultados demonstrados como mediana (máximo e mínimo).

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPS, 2011), os critérios mínimos a serem considerados em uma notificação de RAM estão relacionados ao paciente, o evento observado, o medicamento suspeito e farmacoterapia concomitante. Já para notificações de erros de medicação, os dados necessários para o relato referem-se ao local, profissional e produto envolvidos nos erros (QUADRO 2).

Para avaliar o impacto da IE sobre o conhecimento e habilidade, foi utilizado o teste estatístico de Wilcoxon-Mann Whitney, para amostras pareadas. Adotou-se nível de significância de 5% para a tomada de decisão.

QUADRO 2. Critérios mínimos (informações imprescindíveis) e dados necessários a serem considerados para o relato de reação adversa a medicamentos (RAM) e erros de medicação, de acordo como a Organização Pan-Americana de Saúde (OPS, 2011).

NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE RAM		NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE ERROS DE MEDICAÇÃO	
Critérios mínimos	Informações a relatar	Dados necessários	Informações a relatar
<i>Sobre o paciente</i>	Iniciais do nome, número do prontuário, número do leito, gênero (sexo), idade, histórico clínico (patologias de base, comorbidades, alergias medicamentosas).	<i>Sobre o produto</i>	Qual o produto envolvido no erro (dose, via de administração, prazo de validade, lote e fabricante, tipos de envase, rotulagem, dentre outros).
<i>Sobre a RAM</i>	Sinais e sintomas (início e término das manifestações, inclusive), evolução dos sinais e sintomas, alteração de exames laboratoriais, exames realizados, se houve necessidade tratamento (hospitalização, suspensão do medicamento suspeito ou adição de outro medicamento para minimizar os sintomas).	<i>Sobre o local</i>	Caracterizar o local onde o erro ocorreu (pertinente à realização das atividades, promove distrações, há muito barulho, dentre outros), os equipamentos e produtos médicos utilizados (atendem aos atributos de qualidade e segurança), fluxo de atendimento, dentre outros.
<i>Sobre o medicamento suspeito</i>	Fármaco, dose, via de administração, posologia, indicação de uso, início e término do uso, prazo de validade, lote e fabricante.	<i>Sobre o profissional envolvido</i>	Caracterizar quanto ao tempo de formação, de contratação, plantões, tipos de erros e causas contribuintes (sobrecarga de trabalho).
<i>Sobre os medicamentos em uso concomitante</i>	Fármaco, dose, via de administração, posologia, indicação de uso, início e término do uso, prazo de validade, lote e fabricante.		
<i>Sobre o notificador</i>	Nome, profissão, telefone ou e-mail para contato e data da notificação.		
Dados necessários	Informações a relatar		
<i>Sobre o paciente</i>	Presença de fatores de risco para a ocorrência da RAM (insuficiências renal e/ou hepática, prévia exposição ao medicamento, consumo de bebida alcoólica e hábito de tabagismo).		
<i>Sobre a RAM</i>	Evolução clínica da RAM (gravidade), Documentação sobre o diagnóstico do evento, incluindo os procedimentos utilizados no diagnóstico, dados de exames laboratoriais e tratamento farmacológico subsequente a ocorrência do efeito adverso		

FONTE: MASTROIANNI e VARALLO (2013).

QUADRO 3. Respostas consideradas padrão-ouro para a avaliação do conhecimento em farmacovigilância, por meio do questionário elaborado.

Variáveis de conhecimento	Resposta considerada padrão-ouro
1) O que é farmacovigilância?	É o monitoramento do uso dos medicamentos, para a detecção, avaliação e prevenção de reação adversa a medicamento e qualquer problema relacionado ao medicamento.
2) A prática da farmacovigilância promove benefícios? Caso positivo, quais e para quem?	A prática da farmacovigilância promove benefícios para os usuários de medicamentos, profissionais e estabelecimentos de saúde. Os benefícios são: contribuição para a segurança dos pacientes, para a melhora da qualidade da assistência prestada nos estabelecimentos de saúde, para o uso racional de medicamentos e para a manutenção de medicamentos seguros, efetivos e de qualidade no mercado farmacêutico.
3) Quem pode notificar?	Qualquer cidadão brasileiro seja usuários de medicamentos, profissionais da saúde e indústria farmacêutica.
4) O que se pode notificar?	Qualquer problema relacionado a medicamentos, principalmente reação adversa a medicamentos, erros de medicação, inefetividade terapêutica e desvio da qualidade de medicamentos.
5) O que você entende por:	
a) Evento adverso a medicamento?	É qualquer dano ou injúria causado a saúde do paciente, proveniente do uso de medicamento.
b) Reação adversa a medicamento?	É uma resposta nociva e não intencional que ocorre após a utilização de um medicamento, na dosagem adequada, para profilaxia, diagnóstico ou tratamento.
c) Erros de medicação?	É qualquer evento evitável que de fato, ou potencialmente, pode levar ao uso inadequado do medicamento, o qual pode (ou não), causar dano à saúde do usuário.
d) Desvios da qualidade de medicamentos?	É o afastamento dos parâmetros de qualidade, estabelecidos para um produto ou processo. Em farmacovigilância podem ser: alterações organolépticas, físico-químicas e/ou gerais (vazamentos, rótulos inadequados, partículas estranha, dentre outros).
e) Suspeita de inefetividade terapêutica?	É a ausência total ou parcial do efeito esperado do medicamento, sob condição de uso prescrita ou indicada em bula.
6) Qual a correlação que existe entre farmacovigilância e segurança do medicamento?	A prática da farmacovigilância, ao monitorar a utilização de medicamentos, contribui para a regulamentação do mercado farmacêutico, pois analisa os atributos de segurança, qualidade e efetividade destes produtos.
7) Como você explicaria o por quê de um medicamento não produzir o efeito desejado?	O medicamento pode não produzir o efeito desejado por, principalmente, três causas: características inerentes ao paciente, erros de medicação e desvio da qualidade.
8) Em quais etapas do processo de utilização de medicamentos podem ocorrer os erros de medicação?	Em todas as etapas: prescrição, dispensação e administração. Quando se considera o âmbito hospitalar, acrescentam-se mais duas etapas: a transcrição da prescrição e o preparo do medicamento.

3.5.2 Segunda etapa: Intervenção educativa hospitalar (t_1 a t_3)

a) Programação da intervenção educativa no hospital

A segunda etapa do estudo compreendeu a aplicação do método validado de IE em farmacovigilância em um hospital geral (t_2), a fim de avaliar seu impacto sobre o conhecimento, atitude e habilidade dos profissionais que atuavam na instituição. Deste modo, em janeiro de 2012, foi realizada a divulgação do Ciclo de Educação Continuada em Farmacovigilância, nome dado à IE no hospital, bem como o convite para participar do estudo por meio de uma carta-convite (APÊNDICE H), a qual continha, também, as datas selecionadas pelo próprio funcionário para participar da pesquisa.

A IE propriamente dita ocorreu durante três meses (fevereiro a abril de 2012), com o intuito de cobrir todos os funcionários das equipes médica, multidisciplinar e de enfermagem contratados no período estudado. Os quatro encontros da IE foram promovidos ao longo de duas semanas (dois encontros por semana, em dias alternados, ou seja, segundas e quartas-feiras ou terças e quintas-feiras). Foram programados quatro encontros por dia, os quais ocorreram: no período matutino, às oito horas e às 11 horas; no período vespertino, às 13 horas e às 15 horas; no noturno (horário disponibilizado apenas em abril), às 19 horas.

b) Análise do impacto da IE no hospital

- *Sobre o conhecimento e habilidade*

Utilizou-se o mesmo raciocínio empregado na etapa de validação da metodologia, ou seja, análise e comparação das respostas com o parâmetro considerado padrão-ouro (QUADRO 3), atribuição de notas de zero a dez e classificação do conhecimento quanto a insatisfatório, regular e satisfatório. Para a análise estatística utilizou-se o teste estatístico de Wilcoxon-Mann Whitney para amostras pareadas. Foi adotado nível de significância de 5% para a tomada de decisão.

- *Sobre a atitude/comportamento dos profissionais em relação à notificação*

Para que esta análise fosse realizada, antes da IE, foi levantado durante 12 meses (t_1) (janeiro a dezembro de 2011 e janeiro de 2012), o número absoluto de notificações de RAM, SIT, EM e DQM, as quais haviam sido realizadas pelos profissionais da saúde. Estes dados foram utilizados como indicadores de resultado pré-intervenção. Após a IE (t_3), houve o acompanhamento das notificações de EAM por 12 meses consecutivos, a fim de verificar a mudança de comportamento/atitude dos profissionais em relação à participação na análise da segurança dos medicamentos, ou seja, nas atitudes em relação à notificação de EAM. Os dados obtidos neste período foram utilizados como indicadores de resultado pós-intervenção e comparados com os indicadores coletados antes da IE. Para tanto, realizou-se o cálculo de prevalência dos EAM notificados da seguinte maneira:

$$\text{Prevalência}_{\text{EAM notificados}} = \left[\frac{\text{N}^\circ \text{ de notificações no período}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes hospitalizados no período}} \right] \times 100$$

Para verificar diferença estatisticamente significativa na proporção média do número de notificações observadas em relação ao número de pacientes hospitalizados antes e após a IE, foi utilizado o teste estatístico de Mann Whitney para amostras não pareadas. Adotou-se nível de significância de 5% para a tomada de decisão.

Para avaliar o impacto da intervenção educativa sobre as notificações de EAM, realizou-se análise de regressão GLM (modelo linear generalizado) segmentada, a qual não supõe normalidade. Para tanto, a segmentação do ajuste foi realizada por meio da inclusão de uma variável que representou a IE, a qual compreendeu o mês de fevereiro de 2012.

Além disso, a gravidade dos EM notificados também foi avaliada, segundo a classificação do *The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP, 2001) (ANEXO A), bem como a qualidade das notificações de RAM, de acordo com a expectativa de ocorrência, gravidade, se relacionada com medicamentos novos no mercado e grau de causalidade (quarta etapa do estudo).

3.5.3 Terceira etapa: Coeficiente de subnotificação de reação adversa a medicamento (t_4)

Com o intuito de estimar o coeficiente de subnotificação de RAM (APÊNDICE I), compararam-se as prevalências de RAM estimadas pelos métodos de notificações espontâneas e monitoramento intensivo com o uso de rastreadores de RAM ou trigger tools.

Um rastreador ou trigger tool é definido como sendo uma ocorrência (sinalização ou alerta) facilmente reconhecida no prontuário que alerta o revisor sobre um EAM potencial que pode não ter sido detectada (De WET, 2011) ou notificada. Pode ser a utilização de determinados medicamentos (antídotos, por exemplo), parâmetros laboratoriais e informações sobre o cuidado e a evolução clínica do paciente (ROZICH *et al.*, 2003).

Deste modo, para a detecção de RAM pelo monitoramento intensivo com o uso de rastreadores, todos os prontuários eletrônicos dos pacientes maiores de 18 anos que haviam sido hospitalizados no período de novembro/dezembro de 2011 e janeiro de 2012 e de maio a julho de 2012 foram analisados, utilizando-se nove dos 24 rastreadores estabelecidos pelo *Institute for Healthcare Improvement* (ROZICH *et al.*, 2003).

Os nove rastreadores de RAM empregados no presente estudo foram selecionados pelo gerente de risco hospitalar, de acordo com o perfil epidemiológico atendido na instituição. Os rastreadores utilizados foram: INR (international normalized ratio) > 6; creatinina sérica > 1,2 mg/dL; uso de poliestireno sódico; queda letargia ou sonolência; transferência para enfermaria de maior complexidade; rash cutâneo; suspensão de medicamentos; contagem de leucócitos – WBC - (white blood cells) < 3000 e concentração de glicose no sangue < 50 mg/dL.

Por meio dos rastreadores selecionados, é possível detectar, respectivamente: hemorragias devido ao uso de varfarina (INR > 6), nefrotoxicidade induzida por medicamentos (nível sérico de creatinina), hipercalemia por insuficiência renal ou induzida por medicamentos (uso de poliestireno de sódio), uso excessivo de medicamentos (sonolência, letargia ou queda), qualquer evento adverso grave relacionado à farmacoterapia do paciente (transferência de enfermaria), rash cutâneo induzido por medicamentos, qualquer evento adverso

relacionado à farmacoterapia do paciente (suspensão de medicamento), neutropenia induzida por medicamentos (contagem de leucócitos), hipoglicemia relacionada ao uso de insulino terapia (concentração de glicose no sangue).

Portanto, RAM que não foram supracitados dificilmente serão detectadas por estes nove rastreadores. Deste modo, o monitoramento intensivo com esta técnica pode, também, subestimar a detecção das ocorrências de problemas relacionados ao uso de medicamentos (limitação do estudo). Porém, Classen *et al.* (2011) verificaram que os rastreadores podem identificar dez vezes mais EAM quando comparado com a capacidade de detecção das notificações espontâneas. Por isso, no presente estudo, optou-se pelo emprego desta técnica para estimar o coeficiente de subnotificação de RAM por parte dos profissionais da saúde.

Assim sendo, a extração dos dados nos prontuários ocorreu em duas etapas e foi realizada com o auxílio de um instrumento (formulário), o qual foi elaborado para orientar o processo de avaliação das RAM (APÊNDICE J). A coleta foi realizada por quatro pesquisadores, sendo um deles a pesquisadora principal do estudo e atual farmacêutica clínica do hospital (FRV) e três alunos do quinto ano da graduação do curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp (CP, GC e VCL), os quais foram devidamente treinados para realização da pesquisa, com o intuito de prevenir e minimizar o viés de coleta e padronizar o levantamento dos dados.

O formulário desenvolvido continha informações referentes aos rastreadores utilizados, tais como: 1) valores de referência dos rastreadores relacionados aos parâmetros laboratoriais, bem como os medicamentos que poderiam causar alterações nestes valores; 2) terminologia (sinônimos) relacionada aos rastreadores clínicos [por exemplo: a) para o rastreador rash cutâneo, as sinônimas que poderiam ser encontradas nos prontuários seriam: farmacodermia, eritemas, vermelhidão e prurido, reação alérgica; b) para o rastreador sonolência, terminologia com o mesmo significado poderia ser torpor, estado torporoso); 3) nomes fantasias do poliestirenosulfonato de cálcio padronizados na instituição (uma vez que na evolução clínica não é comum a DCB ou DCI); 4) manifestações clínicas relacionadas à hipercalemia, hipoglicemia e insuficiência renal; e, por fim, 5) os eventos que poderiam promover alterações nos rastreadores, cuja etiologia não

estava relacionada ao uso de medicamentos [por exemplo: a) para a creatinina: insuficiência renal crônica agudizada, insuficiência renal aguda pré-renal, pós-renal ou intra-renal; b) para leucopenia: patologias que causam imunossupressão; dentre outros)].

A primeira etapa da coleta de dados correspondeu à triagem dos prontuários eletrônicos com o emprego dos nove rastreadores selecionados. Assim sendo, os exames laboratoriais, prescrições médicas e evoluções médicas e das equipes de enfermagem e multidisciplinar foram analisadas, com o intuito de identificar os rastreadores selecionados. Quando pelo menos um dos nove rastreadores era identificado, prosseguia-se com a segunda etapa da coleta de dados (análise retrospectiva), cujo objetivo foi verificar se o evento detectado pelo rastreador poderia (ou não) ter relação causal com o uso de medicamentos.

A análise de causalidade entre a RAM detectada pelo rastreador e o uso de medicamentos foi realizada por julgamento clínico e levou em consideração: 1) a relação temporal entre o aparecimento do evento e a utilização de medicamentos; 2) descrição prévia na literatura oficial (base de dados Uptodate) da possibilidade do evento detectado ser RAM; 3) plausibilidade farmacológica, ou seja, se o mecanismo de ação do fármaco pode explicar o desenvolvimento do evento observado; 4) causas alternativas que poderiam explicar a ocorrência do evento detectado (condição clínica do paciente; uso de medicamentos concomitantes, dentre outros) e, 5) relato do médico frente ao evento observado. Além disso, discussões periódicas entre os pesquisadores sobre os casos analisados foram realizadas, a fim de promover consenso entre os critérios avaliados.

A prevalência de RAM detectados pelo monitoramento intensivo foi comparada com a prevalência obtida pelo método passivo, a fim de estimar o coeficiente de subnotificação durante o período estudado. Assim, o seguinte cálculo foi realizado:

$$\text{Coeficiente} = \left[\frac{(\text{N}^\circ \text{ de RAM triados} - \text{N}^\circ \text{ de RAM notificadas no período})}{(\text{número de hospitalizações no período})} \right] \times 100$$

Também foi analisada a eficácia na detecção de RAM (valor preditivo positivo) dos nove rastreadores empregados no estudo. Para tanto, foi realizado o cálculo a seguir:

$$\text{Eficácia}_{\text{rastreador}} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de RAM detectados pelo rastreador no período}}{\text{N}^\circ \text{ de eventos detectados no período pelos rastreadores}}$$

3.5.4 Quarta etapa (t5): Análise da causalidade de reação adversa a medicamento

A quarta e última etapa do estudo compreendeu a avaliação da causalidade das RAM notificadas após a IE (t₄), por quatro juízes (FRV, SPS, ADFS, IO), de forma independente, com 10 algoritmos de causalidade diferentes (GALLAGHER *et al.* 2011; EDWARDS e BIRIELL, 1994; VENULET *et al.*, 1986; EMANUELLI, 1984; MASHFORD, 1984; JONES, 1982; NARANJO *et al.* 1981; BLANC *et al.*, 1979; KRAMER *et al.*, 1979; KARCH e LASAGNA, 1977) (ANEXOS B a K).

Os instrumentos foram traduzidos pela pesquisadora principal do estudo (FRV), a qual também foi um dos juízes que realizou a análise de causalidade. Os demais analistas corresponderam aos alunos do quarto ano de graduação do curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp, bolsistas de extensão do Projeto Farmacovigilância (ADFS e IO) e de iniciação científica PIBIC (SPS).

Os juízes foram devidamente treinados para minimizar o viés de análise. O treinamento compreendeu: 1) discussão de artigos científicos sobre o tema (avaliação da causalidade de RAM; avaliação da causalidade de RAM com diferentes algoritmos de decisão; aplicação dos critérios de Austin Bradford-Hill em estudos farmacoepidemiológicos); 2) estudo dirigido dos algoritmos empregados no presente estudo (comparação e análise crítica); 3) simulação de análise da causalidade de RAM, com caso fictício (FARCAS e BOJITA, 2009). A duração do treinamento foi de 12 horas.

Os algoritmos selecionados para o estudo apresentam a combinação dos cinco principais critérios para análise da causalidade (MACEDO *et al.*, 2005): i) temporalidade plausível; ii) descrição bibliográfica prévia dos efeitos adversos relacionados ao uso do fármaco em questão; iii) causas alternativas que poderiam explicar o caso, por exemplo, interações medicamentosas, sinais e sintomas de

patologias não tratadas, outro fármaco em uso pelo paciente que poderia estar relacionado com o efeito observado, entre outros; iv) retirada positiva (descontinuação do medicamento com melhora da RAM); v) reexposição positiva (reintrodução do medicamento com o reaparecimento da RAM).

Os algoritmos de Karch e Lasagna (1977); Naranjo *et al.* (1983) e Venulet *et al.* (1986) contemplam o conteúdo supracitado em tabelas com respectivamente, sete, dez e 23 perguntas. Os algoritmos de Kramer *et al.* (1979), Jones (1982), Emanuelli (1984) e Gallagher *et al.* (2011) compreendem fluxogramas com, respectivamente, 56, seis, cinco e dez perguntas dicotômicas que, ao término da análise, classificam as RAM de acordo com a categoria de causalidade. Uma peculiaridade é observada no algoritmo de Kramer *et al.* (1979): após sua aplicação é dada uma pontuação para a classificação da causalidade. Já os algoritmos de Blanc *et al.* (1979), Mashford (1984) e da OMS (EDWARDS e BIRIELL, 1994) correspondem aos conceitos das diferentes categorias de causalidade, sendo que o analista deverá enquadrar o caso clínico em uma das definições.

As proporções de categorias do grau de imputabilidade obtidas pelos instrumentos identificados foram comparadas para verificar a concordância entre os algoritmos de causalidade utilizados no estudo. De acordo com a OMS (WHO, 2000), há seis categorias de causalidade: definida/certa; provável, possível, improvável, condicional e inclassificável.

Entretanto, há variações nas nomenclaturas das categorias provável, improvável, condicional e inclassificável, de acordo com o algoritmo utilizado. Portanto, para avaliar a concordância entre os instrumentos, estas nomenclaturas foram agrupadas da seguinte forma: as terminologias “muito provável” e “provável” foram consideradas grau de imputação provável. Já as nomenclaturas “acidental”, “condicional”, “negativa”, “remota”, “inclassificável”, “desconhecida”, “improvável”, “não relacionada” e “muito duvidosa” foram consideradas sinônimas (MACEDO *et al.*, 2005).

A concordância entre os analistas foi avaliada pelos coeficientes Cohen kappa e Light's Kappa, sendo este último uma extensão da estatística do primeiro. O índice Cohen kappa é utilizado quando se comparam dois juízes, sendo um deles o de referência, cujas observações são consideradas padrão-ouro. Nesta análise,

consideraram-se padrão-ouro as análises de causalidade obtidas pelos dez algoritmos realizadas pelo farmacêutico clínico do hospital (FRV). Já o coeficiente Light's Kappa é o teste mais adequado para avaliar a concordância entre múltiplos observadores, sendo a comparação realizada no cenário “todos contra todos”.

Segundo os valores de Kappa, a concordância entre os juízes pode ser interpretada de acordo com a Tabela 1. Este teste quantifica o grau em que a porcentagem de acordo observada entre os juízes é superior à proporção de concordância que seria esperada pela chance (GORDIS, 2000).

A Figura 1 a seguir sumariza o desenho experimental do presente estudo, bem como os objetivos de cada etapa.

TABELA 1. Interpretação do valor de Kappa (K).

Valor de kapa	Interpretação da concordância
<0,00	Ruim
0,00 – 0,21	Fraca
0,21 – 0,41	Regular
0,41 – 0,61	Moderada
0,61 –0,81	Substancial
0,81 –1,00	Quase perfeita

Fonte: LANDIS e KOCH (1977).

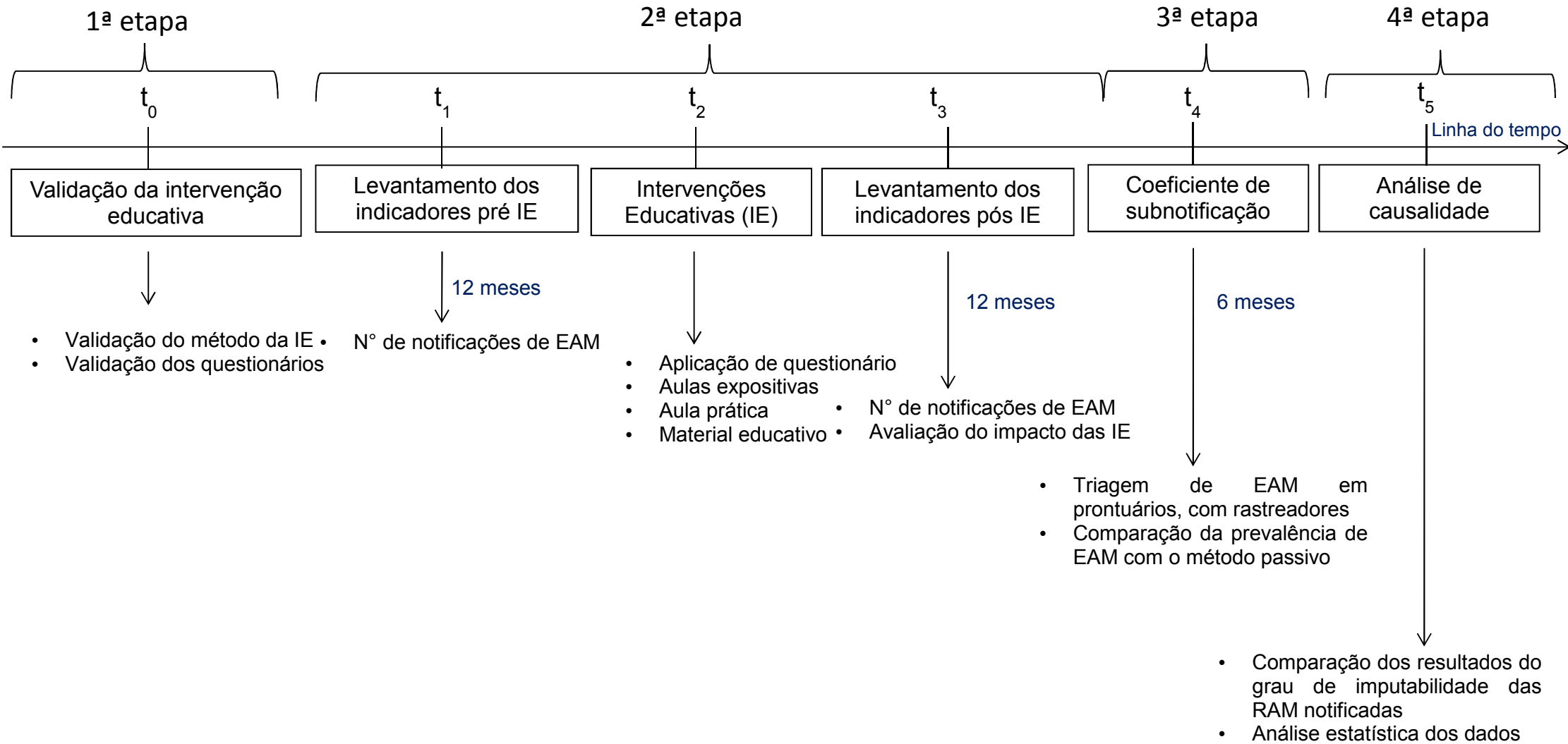
3.6 Avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

O presente estudo (protocolo E-015/10) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Lauro de Souza Lima (ANEXO L), mediante a anuência da diretoria do hospital para a realização do estudo (ANEXO M). O mesmo CEP aprovou a solicitação de alteração do título do estudo (protocolo E-015-A/14) (ANEXO N).

3.7 Registro no *ClinicalTrials.gov*

O protocolo do presente estudo foi publicado na base de dados *ClinicalTrialls.gov*, sob o número de identificação NCT02134587.

FIGURA 1. Esquema ilustrativo das etapas do estudo, tempo de monitoramento e atividades desenvolvidas.



4 RESULTADOS

4.1 Validação da intervenção educativa

Participaram do estudo 14 voluntários, dos quais oito cursavam Farmácia Bioquímica, dois haviam se graduado no curso de Enfermagem, dois no de Farmácia, um no de Biomedicina e um no de Nutrição.

A análise qualitativa das respostas evidenciou melhora nas definições e conceitos de farmacovigilância, embora as contestações ainda permanecessem incompletas, depois da IE. Verificou-se que os níveis de conhecimento (mediana= 4,0; mínimo= 0,0 e máximo= 7,38) e habilidade (mediana=6,5; mínimo= 4,0 e máximo= 7,2) antes da IE foram insatisfatórios. Após a metodologia, os níveis de conhecimento (mediana= 4,9; mínimo= 0,0 e máximo= 7,5) e habilidade (mediana=6,2; mínimo= 0,0 e máximo= 8,2) foram classificados como regulares. Pela análise estatística, observou-se que a IE proposta contribuiu para a aquisição de conhecimento/habilidade em farmacovigilância ($p \leq 0,002$).

Tanto antes como após a IE, todos os voluntários responderam nunca ter realizado nenhuma notificação de farmacovigilância (atitude). Alguns (n=6) também disseram já ter identificado um EAM, porém não notificaram por não saber como fazer ou então, não tinham certeza se o evento observado fora causado pelo uso de medicamentos.

Em relação à validação do questionário de conhecimento, atitude e habilidade não foram sugeridas alterações nas seções de conhecimento e atitude. Entretanto, na seção de habilidade foram propostas substituições nos termos do grau de relevância da informação, os quais passaram de informações “recomendáveis” para “desnecessárias” de serem preenchidas. Também foi sugerido que na ficha de notificação de EAM elaborada houvesse mudança em uma das frases referentes ao tópico “outras informações importantes para a descrição da RAM”, substituindo a interrogativa “não foi grave?” para “foi grave?”, a fim de evitar ambiguidade de interpretação. Ademais, três voluntários sugeriram que a carga horária do curso havia sido insuficiente, porém, não propuseram mudanças.

4.2 Intervenção educativa para profissionais hospitalares

Durante o período analisado, havia 421 profissionais contratados no hospital em estudo, dos quais 87 (20,7%) contemplaram os critérios de exclusão e 334 (79,3%) os critérios de inclusão. Destes, 173 (51,8%) responderam ao questionário de conhecimento, atitude e habilidade antes e após a IE (FIGURA 2).

4.2.1 Impacto da intervenção sobre o conhecimento e habilidade em farmacovigilância

A intervenção educativa foi efetiva para a aquisição de conhecimento em farmacovigilância ($p < 0,0001$) e habilidade no preenchimento da ficha de notificação ($p < 0,0001$) dos profissionais que participaram do estudo (TABELA 2), porque os níveis de conhecimento e habilidade antes da IE foram classificados como insatisfatórios e, após, como regulares (TABELA 2).

Quando se analisou a taxa de adesão dos profissionais à intervenção educativa, verificou-se que a equipe médica foi a que menos participou do estudo (12,8%), mesmo com a convocação realizada pela diretoria geral do hospital. Embora estratégias tenham sido conduzidas para minimizar este problema, como por exemplo, oferecer a intervenção educativa nos três períodos (matutino, vespertino e a noite), participação dos coordenadores médicos das enfermarias, unidade de terapia intensiva e centro cirúrgico, bem como estender por mais um mês a realização da intervenção, não foi possível melhorar este índice.

Em relação à análise qualitativa das respostas obtidas nas variáveis de conhecimento, foi possível observar que a intervenção não gerou impacto sobre algumas variáveis analisadas, tais como: definição de evento adverso a medicamento; definição de suspeita de inefetividade terapêutica e correlação entre a farmacovigilância e a segurança do medicamento (TABELA 3).

Para as demais perguntas, foi possível notar que, apesar dos conceitos permanecerem incompletos após a intervenção, elementos importantes de cada definição foram inseridos nas respostas. Além disso, as perguntas frequentemente foram respondidas com exemplos e, em raras situações, com a fundamentação teórica (TABELA 3).

FIGURA 2. Universo da pesquisa e caracterização da amostra, segundo a estratificação das categorias profissionais incluídas na intervenção educativa, durante o período de coleta de dados (fevereiro a abril). Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.

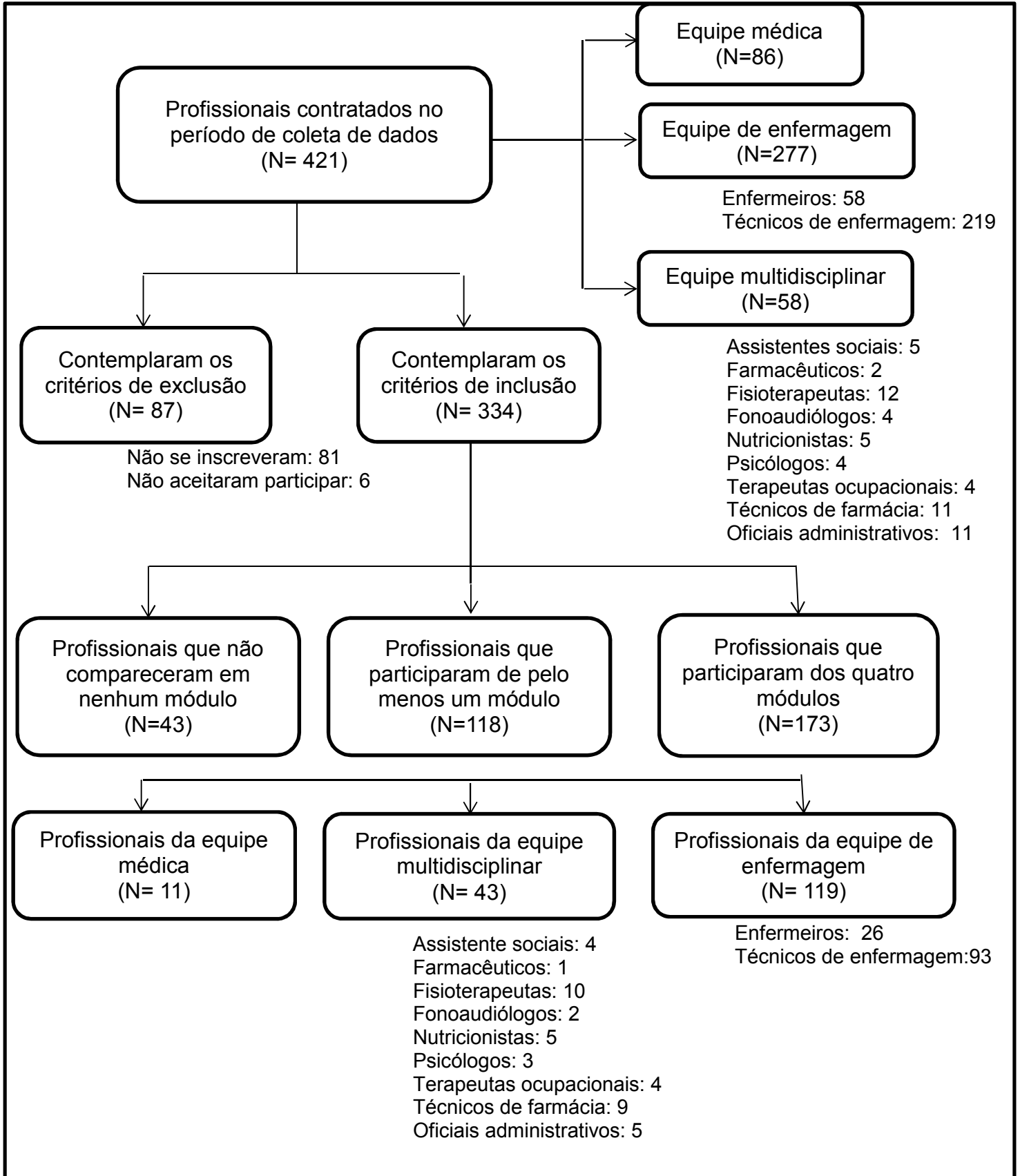


TABELA 2. Adesão dos profissionais elegíveis e impacto da intervenção educativa sobre o conhecimento em farmacovigilância e habilidade em preencher a ficha de notificação de eventos adversos a medicamentos, segundo as categorias profissionais incluídas no estudo (n=173). Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.

Categoria profissional	Adesão			Impacto					
	Responderam os questionários (N)	Contratados (N)	Taxa de retorno (%)	Antes Mi (min-max)	Conhecimento Depois Mi (min-max)	p-valor	Antes Mi (min-max)	Habilidade Depois Mi (min-max)	p-valor
<i>Equipe médica</i>									
Médicos	11	86	12,8	4,3 (2,9-6,6)	5,0 (0,4-9,3)	0,006*	4,0 (0,0-7,9)	5,2 (0,0-9,2)	0,007*
<i>Equipe multiprofissional</i>									
Assistente social	4	5	80,0	3,9 (1,3-5,4)	6,3 (4,8-9,3)		5,2 (3,8-6,2)	6,1 (4,7-7,9)	
Farmacêutico	1	2	50,0	4,8 (NA)	5,9 (NA)		0,0 (NA)	0,0 (NA)	
Fisioterapeuta	10	12	83,3	2,1 (1,0-6,0)	5,8 (4,3-9,2)		5,4 (3,1-7,7)	6,8 (4,5-7,7)	
Fonoaudiólogo	2	4	50,0	1,2 (0,1-2,4)	6,2 (4,8-7,6)		6,7 (6,2 -7,2)	5,0 (2,9-7,1)	
Nutricionista	5	5	100,0	3,0 (2,0-3,7)	5,8 (4,6-7,4)	<0,0001*	5,7 (5,3-6,7)	7,5 (4,7-8,3)	<0,001*
Psicólogo	3	4	75,0	2,7 (2,1-3,4)	6,2 (6,0-7,8)		5,2 (4,9-6,2)	6,1 (4,1-7,7)	
Terapeuta ocupacional	4	4	100,0	2,0 (1,4-3,7)	5,5 (3,2-5,7)		4,7 (0,0-6,4)	4,7 (0,0-6,8)	
Técnico de farmácia	9	11	81,8	1,5 (0,0-3,1)	5,9 (4,0-7,1)		2,2 (0,0-6,5)	6,7 (0,0-9,2)	
Oficial administrativo	5	11	45,4	0,6 (0,0-1,6)	5,8 (3,9-7,0)		5,8 (4,3 -7,0)	5,2 (0,0-6,9)	
<i>Equipe de enfermagem</i>									
Enfermeiro	26	58	44,8	3,3 (0,7-5,2)	5,5 (2,2-7,7)		4,9 (0,0-7,2)	6,0 (0,0-8,9)	
Técnico de enfermagem	93	219	42,5	2,0 (0,0-5,9)	5,4 (0,9-8,1)	<0,0001*	2,0 (0,0-8,0)	4,0 (0,0-9,2)	<0,0001*
TOTAL	173	421		2,3 (0,0-6,6)	5,2 (0,9-9,3)	<0,0001*	3,9 (0,0-8,0)	5,2 (0,0-9,2)	<0,0001*

Nota: Mi= mediana; Min= mínimo; Max= máximo; NA= não se aplica; * valor significativo.

TABELA 3. Análise qualitativa do impacto da intervenção educativa sobre o conhecimento relacionado à farmacovigilância, de acordo com as definições elaboradas pelos profissionais elegíveis (n=173). Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.

VARIÁVEIS	RESPOSTAS		IMPACTO			
	ANTES	DEPOIS	ANTES (N)		DEPOIS (N)	
O que é farmacovigilância?	-Vigilância de medicamentos;	- Vigilância dos medicamentos para uso racional;	Correta	14	Correta	54
	-Monitoramento para evitar erros;	- Prática que permite a identificação de erros de medicação, reação adversa a medicamentos, inefetividade terapêutica e desvios da qualidade do medicamento;	Incorreta	37	Incorreta	21
	-Prevenção de acidentes relacionados aos fármacos;	- Promoção da segurança do paciente e do profissional;	Incompleta	92	Incompleta	89
	-Notificação do mau uso de medicamentos;	- Detecção, monitoramento e prevenção de eventos adversos a medicamentos;	Não respondida	30	Não respondida	9
	-Avaliação da farmacocinética;	- Prática que promove a segurança e qualidade dos medicamentos;	TOTAL	173	TOTAL	173
	-Área da farmacologia;	- Método de fiscalização da vigilância sanitária para detecção de reação adversa a medicamento e desvio da qualidade de medicamento.				

TABELA 3. Continuação

VARIÁVEIS	RESPOSTAS		IMPACTO			
	ANTES	DEPOIS	ANTES (N)	DEPOIS (N)		
A prática da farmacovigilância promove benefícios?	a) <u>BENEFÍCIOS:</u> -Prevenir danos aos pacientes; - Diminuir riscos ao paciente; - Garantir maior aporte de informações para o paciente; - Evitar erros com os medicamentos;	a) <u>BENEFÍCIOS:</u> - Garantir maior segurança e eficiência dos medicamentos. - Diminuir riscos associados à administração dos medicamentos; - Garantir a qualidade dos medicamentos; - Permitir o uso racional dos medicamentos; - Diminuir erros de medicação; - Reduzir gastos para a instituição;	Correta Incorreta Incompleta Não respondida	3 10 145 15	Correta Incorreta Incompleta Não respondida	26 5 141 1
			TOTAL	173	TOTAL	173
a) Caso positivo, quais são os benefícios?	- Promover a segurança da assistência à saúde; - Garantir a procedência do medicamento; - Garantir o uso correto dos medicamentos; - Garantir a qualidade dos medicamentos.	- Promover segurança para o paciente e profissional da saúde; - Melhorar a qualidade da assistência prestada.				
b) Caso positivo, quem são os beneficiários?	b) <u>BENEFICIÁRIOS:</u> - Pacientes; - Usuários de medicamentos; - Profissionais da saúde; - Instituição de saúde.	b) <u>BENEFICIÁRIOS:</u> - Pacientes; - Usuários de medicamentos; - Profissionais da saúde; - Instituição de saúde; - Indústria farmacêutica.				

TABELA 3. Continuação

VARIÁVEIS	RESPOSTAS		IMPACTO			
	ANTES	DEPOIS	ANTES (N)	DEPOIS (N)		
Quem pode notificar?	-Profissionais da saúde.	-Profissionais da saúde;	Correta	33	Correta	100
		-Usuários de medicamentos;	Incorreta	12	Incorreta	1
		-Qualquer cidadão;	Incompleta	98	Incompleta	71
		- Indústria farmacêutica.	Não respondida	30	Não respondida	1
		TOTAL	173	TOTAL	173	
O que se pode notificar?	- Reação adversa a medicamentos; - Reação alérgica; - Efeitos tóxicos; - Efeitos colaterais; - Interações medicamentosas; - Prazo de validade vencido.	- Reação adversa a medicamentos;	Correta	7	Correta	49
		- Erros de medicação	Incorreta	15	Incorreta	3
		- Inefetividade terapêutica;	Incompleta	118	Incompleta	119
		- Desvios da qualidade de medicamentos.	Não respondida	33	Não respondida	2
		TOTAL	173	TOTAL	173	
O que você entende por evento adverso a medicamento?	- Reação não esperada ao uso de medicamentos; - Reação contrária ao uso dos medicamentos; - Contraindicação do uso de medicamentos; - Reação adversa ao medicamento.	- Dano causado ao paciente relacionado ao uso de medicamentos;	Correta	11	Correta	44
		- Englobam erros de medicação, desvio da qualidade de medicamentos, inefetividade terapêutica e reação adversa a medicamentos.	Incorreta	54	Incorreta	71
			Incompleta	40	Incompleta	39
			Não respondida	68	Não respondida	19
		TOTAL	173	TOTAL	173	

TABELA 3. Continuação

VARIÁVEIS	RESPOSTAS		IMPACTO			
	ANTES	DEPOIS	ANTES (N)		DEPOIS (N)	
O que você entende por reação adversa a medicamento?	<ul style="list-style-type: none"> - Reação adversa prevista ao uso dos medicamentos; - Alergias; - Efeito contrário ao uso do medicamento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos indesejáveis relacionados a uso de medicamentos; - Reações anafiláticas; - Resposta nociva e não intencional relacionada ao uso de medicamentos; -Reações danosas do medicamento, que foi utilizado na dose correta. 	Correta	2	Correta	21
			Incorreta	53	Incorreta	50
			Incompleta	89	Incompleta	93
			Não respondida	29	Não respondida	9
			TOTAL	173	TOTAL	173
O que você entende por erros de medicação?	<ul style="list-style-type: none"> - Erros relacionados à prática da equipe de enfermagem (cinco certos); -Falta de atenção; -Administrar medicamento com prazo de validade vencido. 	<ul style="list-style-type: none"> - Erros de prescrição (interação medicamentosa); - Erros de dispensação (dispensar medicamento incorreto, no horário incorreto); - Erros de administração, incluindo o preparo do medicamento; -Erros evitáveis que podem ocorrer desde a prescrição até a administração do medicamento; - Falhas nas etapas de utilização dos medicamentos. 	Correta	12	Correta	29
			Incorreta	15	Incorreta	12
			Incompleta	111	Incompleta	123
			Não respondida	35	Não respondida	9
			TOTAL	173	TOTAL	173

TABELA 3. Continuação

VARIÁVEIS	RESPOSTAS		IMPACTO			
	ANTES	DEPOIS	ANTES (N)		DEPOIS (N)	
O que você entende por desvios da qualidade de medicamentos (queixas técnicas)?	-Uso de medicamentos falsificados;	- Alterações nas embalagens dos medicamentos;	Correta	0	Correta	22
	-Erros no preparo do medicamento;	- Medicamentos com alterações nas suas características sensoriais;	Incorreta	37	Incorreta	42
	-Medicamento não exerce o efeito esperado;	- Alterações gerais (comprimido vencido, rompido);	Incompleta	62	Incompleta	96
	-Medicamento sem qualidade;	- Alterações físico-químicas (precipitações)	Não respondida	74	Não respondida	13
	- Alterações organolépticas;	- Medicamento fora do padrão da qualidade.	TOTAL	173	TOTAL	173
O que você entende por inefetividade terapêutica?	- O medicamento não exerce o efeito esperado.	- O medicamento não exerce o efeito esperado, na dose correta.	Correta	8	Correta	18
			Incorreta	20	Incorreta	19
			Incompleta	73	Incompleta	122
			Não respondida	72	Não respondida	14
			TOTAL	173	TOTAL	173
Em quais etapas do processo de utilização de medicamentos podem ocorrer os erros de medicação?	-Na administração do medicamento (relacionados aos cinco certos)	- Na prescrição (erro de dose, interação medicamentosa); - Na dispensação; - Na administração (relacionados aos cinco certos).	Correta	21	Correta	60
			Incorreta	24	Incorreta	19
			Incompleta	98	Incompleta	82
			Não respondida	30	Não respondida	12
			TOTAL	173	TOTAL	173

TABELA 3. Continuação

VARIÁVEIS	RESPOSTAS		IMPACTO			
	ANTES	DEPOIS	ANTES (N)		DEPOIS (N)	
Qual é a correlação que existe entre farmacovigilância e segurança do medicamento?	- A farmacovigilância, ao detectar erros de medicação, promove a segurança do medicamento; - Permite identificar a origem dos medicamentos.	- Ação fiscalizadora sobre os medicamentos, promovendo segurança, efetividade e qualidade destes produtos;	Correta	5	Correta	16
		- Promove a minimização de erros relacionados ao uso de medicamentos;	Incorreta	46	Incorreta	26
		- As notificações de eventos adversos a medicamentos contribuir para a segurança do medicamento.	Incompleta	51	Incompleta	91
		- A farmacovigilância é uma forma de reavaliação dos medicamentos após a pesquisa clínica.	Não respondida	71	Não respondida	40
		TOTAL	173	TOTAL	173	
Como você explicaria o porquê de um medicamento não produzir o efeito esperado?	- O organismo do paciente não tem aceitação; - Erros de diluição; - Erros de administração.	- Armazenamento em local incorreto (erro de medicação)	Correta	7	Correta	5
		- Erros de prescrição (interação medicamentosa, dosagem errada);	Incorreta	22	Incorreta	8
		- Erros de administração;	Incompleta	103	Incompleta	153
		- Desvio da qualidade do medicamento (falhas na fabricação);	Não respondida	41	Não respondida	7
		- Características do paciente.	TOTAL	173	TOTAL	173

Considerando-se a análise qualitativa da habilidade de preenchimento da ficha de notificação de EAM, dos 173 profissionais que participaram da pesquisa, 16 deixaram em branco a ficha de notificação antes da intervenção educativa e 24 não classificaram as informações que deveriam ser reportadas quanto ao grau de relevância (imprescindível ou necessária ou desnecessária). Após a intervenção, sete deixaram em branco a ficha e 25 não classificaram as informações segundo o grau de relevância.

As variáveis de habilidade comumente classificadas equivocadamente foram: as informações adicionais (relacionadas à gravidade das RAM); doenças concomitantes; desvios da qualidade de medicamentos e dados do notificador. Destas, apenas a informação relacionada a informações adicionais é considerada um campo necessário de ser preenchido na ficha, o qual foi interpretado pelos profissionais como um dado imprescindível a ser reportado. As demais variáveis (doenças concomitantes, desvios da qualidade de medicamentos e dados do notificador) foram classificadas pelos participantes da pesquisa como necessários, sendo que, segundo a Organização Pan-Americana de Saúde, são dados imprescindíveis de constarem no relato.

4.2.2 Impacto da intervenção sobre as atitudes dos profissionais

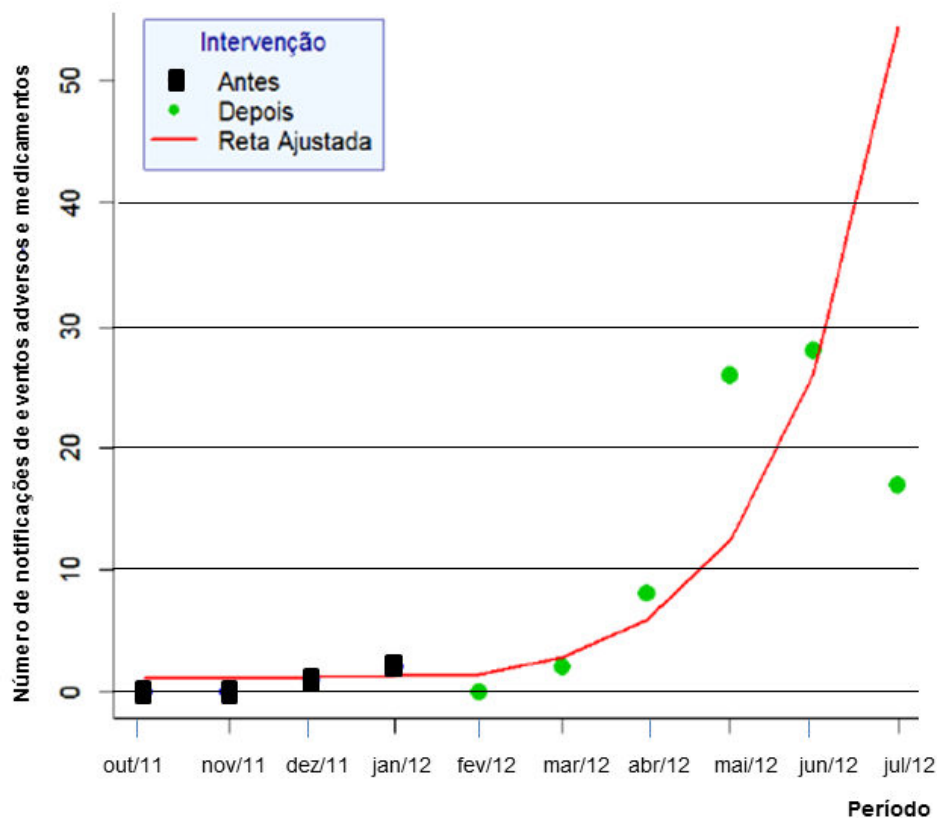
Antes da intervenção, apenas três notificações foram identificadas no período (t_1), as quais corresponderam às suspeitas de inefetividade terapêutica do fármaco bupivacaína pesada 0,5%.

Nos 12 meses posteriores à intervenção (t_3), foram notificados 215 EAM, dos quais 165 foram EM, 26 foram RAM, 18 foram DQM, cinco foram SIT e uma de uso off-label. Assim sendo, em números absolutos, a intervenção educativa promoveu aumento de 70 vezes nas notificações de EAM.

De acordo com o teste de Mann-Whitney, houve diferença significativa entre a proporção de notificações de EAM/pacientes antes e após a IE ($p= 0,003$). Já pela análise de regressão GLM segmentada, há evidências de que a intervenção

educativa contribuiu significativamente para o aumento do número de EAM notificados ($p=0,009$) (FIGURA 3).

FIGURA 3. Impacto da intervenção educativa sobre a prevalência de notificações de eventos adversos a medicamentos, após o primeiro quadrimestre da realização do estudo. Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.



A maior prevalência de EAM antes da intervenção foi de 0,2%. Já após o estudo, a maior prevalência de EAM estimada foi de 3,9% (FIGURA 4).

Na figura 4, observa-se que a partir do primeiro quadrimestre após a IE, o impacto na prevalência de notificações começa a diminuir, porém, não retorna ao nível basal, ou seja, à prevalência de notificações antes da realização do estudo. Os picos observados nos meses de novembro/2012 e maio/2013 corresponderam, respectivamente, à estruturação dos planos de gerenciamento de riscos e segurança do paciente na instituição.

A Figura 5 demonstra as prevalências de EM, RAM, DQM e SIT, os quais foram notificados antes, durante e após a intervenção educativa.

FIGURA 4. Impacto da intervenção educativa sobre o comportamento/atitudes dos profissionais na notificação de eventos adversos a medicamentos em um hospital geral. Américo Brasileiro-SP (Brasil), 2012.

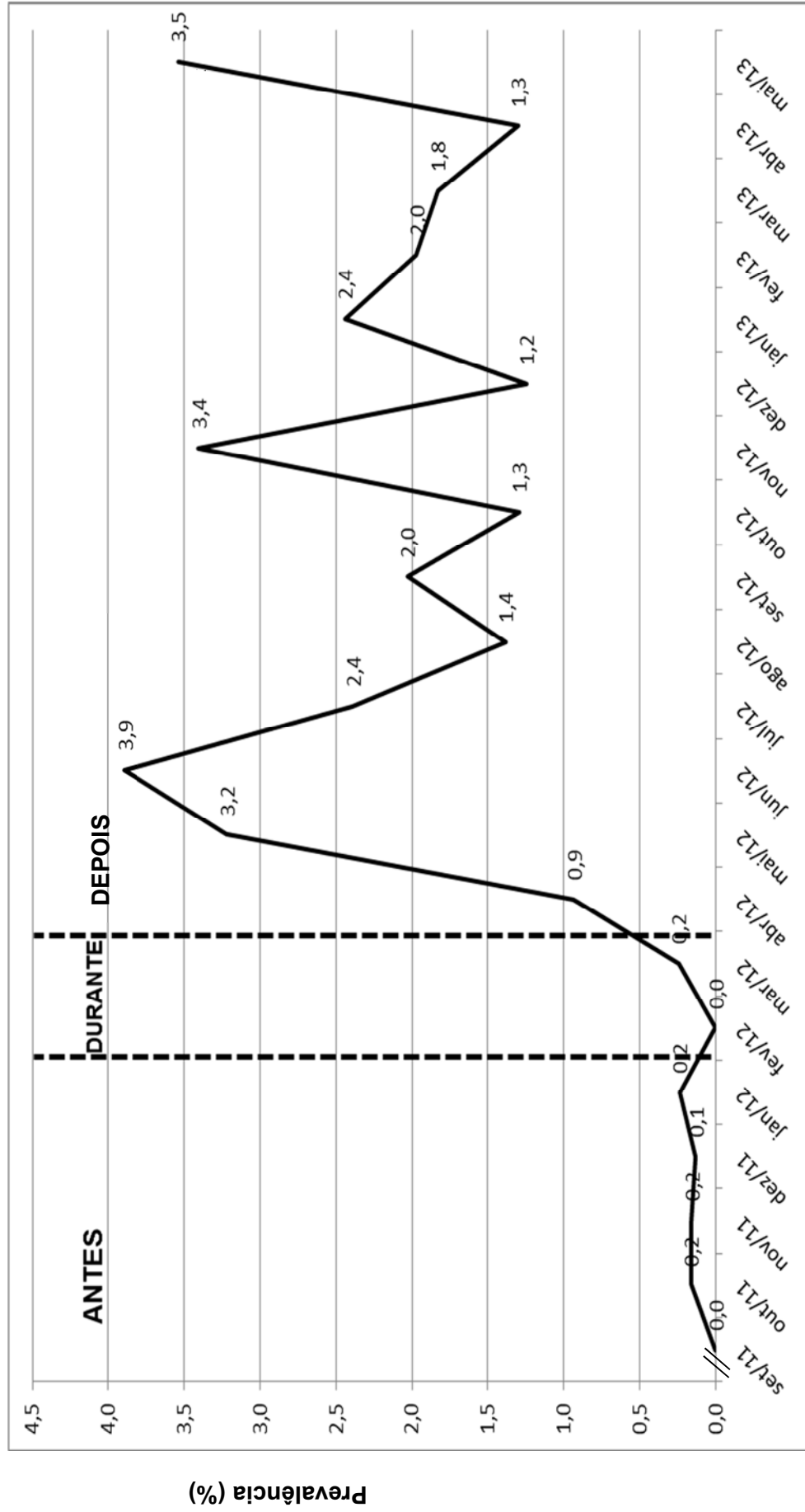
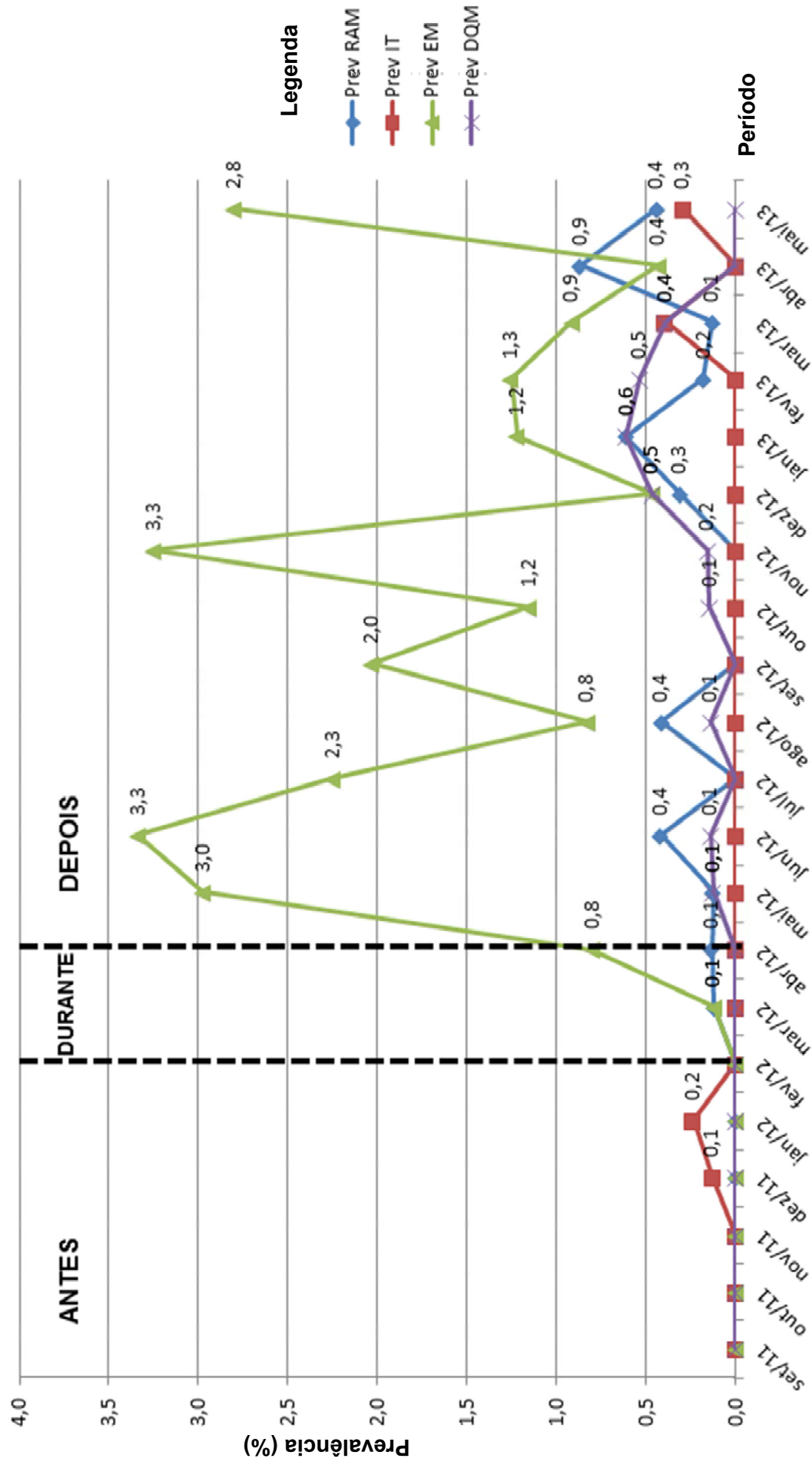


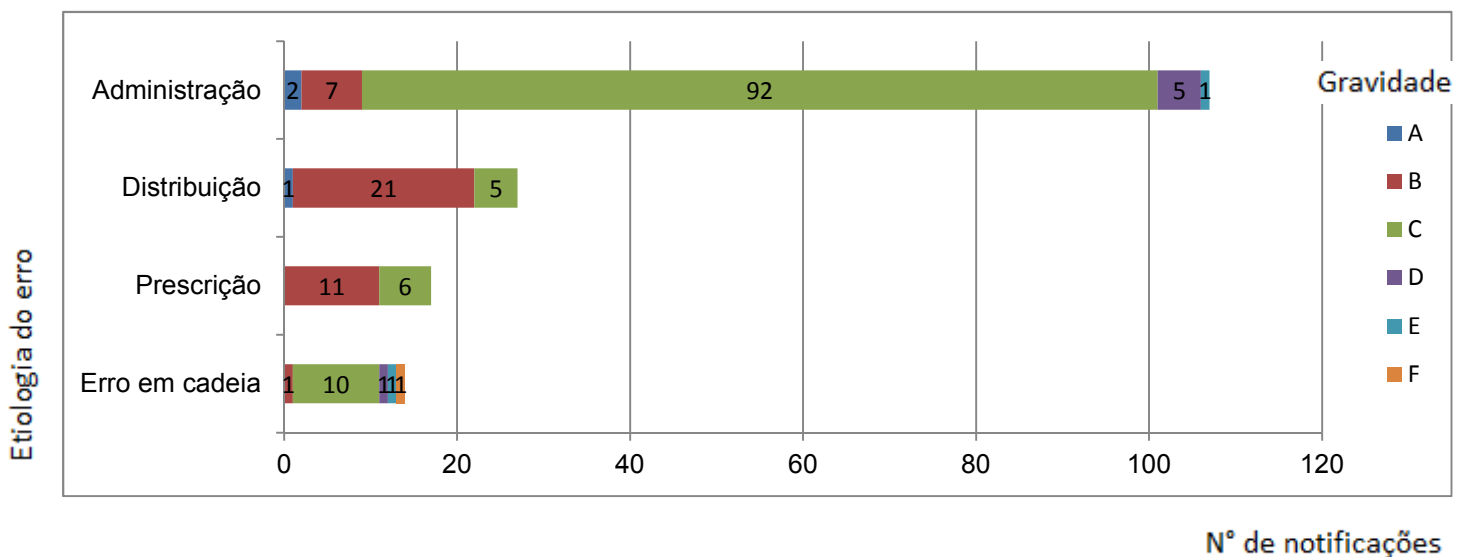
FIGURA 5. Impacto da intervenção educativa em farmacovigilância sobre a prevalência de eventos adversos a medicamentos notificados, segundo etiologia, em um hospital geral. Américo Brasileiro-SP (Brasil), 2012.



Nota: Prev= prevalência; RAM= Reação Adversa a Medicamento, IT= Inefetividade Terapêutica, EM= Erros de Medicação, DQM= Desvio da Qualidade de Medicamento.

Com relação à gravidade dos erros de medicação notificados, a intervenção educativa teve amplo espectro, ou seja, foi capaz de identificar erros potenciais, ou seja, que não acometeram o paciente (A, B), erros sem danos (C,D) e erros graves (E,F) (FIGURA 6).

FIGURA 6. Número absoluto de notificações de erros de medicação realizadas pelos profissionais, estratificados segundo etiologia do erro e gravidade do evento, em um hospital geral (n=165). Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.



A frequência e a etiologia dos erros de medicação são demonstradas na Tabela 4.

As 18 DQM notificadas se trataram de: problemas gerais em embalagens (n=5) alterações físico-químicas - precipitação (n=3); ausência de comprimidos na embalagem primária (n=3); embalagem primária violada (n=2); embalagem de soro com vazamento (n=2); problema de rotulagem (n=1); suspeita de desvio da qualidade de contraste radiológico (n=1) e medicamento sem registro no Brasil (n=1). O único uso off-label notificado tratou-se de administração em via não indicada em bula.

As cinco notificações de SIT estavam relacionadas com o fármaco bupivacaína pesada 0,5%. Nos relatos constavam que a SIT foi parcial, uma vez que não houve ausência do bloqueio motor após a administração do medicamento.

TABELA 4. Frequência e etiologia dos erros de medicação notificados após a intervenção educativa pelos profissionais (n=165). Américo Brasiliense- SP (Brasil), 2012.

Erro de medicação	Etiologia	N
PRESCRIÇÃO	Sobredosagem	4
	Atraso na liberação da prescrição	3
	Duplicidade terapêutica	3
	Via de administração incorreta	2
	Medicamento incorreto	2
	Medicamento não prescrito (omissão)	1
	Medicamento desnecessário	1
	Subdosagem	1
Subtotal		17
DISTRIBUIÇÃO	Horário incorreto	11
	Medicamento incorreto	7
	Não distribuído (omissão)	5
	Armazenamento incorreto	2
	Rotulagem inadequada	1
	Dosagem incorreta	1
Subtotal		27
ADMINISTRAÇÃO	Dose não administrada*	45
	Horário incorreto	31
	Preparo incorreto	9
	Subdosagem	6
	Paciente incorreto	6
	Via de administração incorreta	6
	Sobredosagem	2
	Dose prescrita e não checada	1
	Velocidade de infusão incorreta	1
Subtotal		107
ERRO EM CADEIA	Medicamento incorreto dispensado e administrado	3
	Medicamento dispensado incorretamente (dia e horário) e administrado	2
	Medicamento diluído incorretamente e administrado	2
	Medicamento não identificado e não administrado	1
	Medicamento não dispensado e não administrado	1
	Medicamento era para ser macerado e foi administrado via oral	1
	Medicamento prescrito sem diluição, distribuído sem diluente e administrado em <i>bolus</i> .	1
	Medicamento suspenso pelo médico e administrado	1
	Medicamento prescrito incorretamente e não dispensado	1
	Medicamento dispensado, preparado e não administrado	1
Subtotal		14
TOTAL		165

* Não contemplam os casos de medicamentos prescritos “se necessário”, “a critério médico” ou que foram suspensos por ordem do médico responsável pelo paciente.

Foi possível realizar a análise de 24 casos notificados como suspeitas de RAM, uma vez que para duas notificações não havia, respectivamente, o fármaco suspeito e a data do início da ocorrência do evento (baixa qualidade do relato).

As 24 notificações de RAM descreveram 36 manifestações clínicas possivelmente relacionadas ao uso de 19 diferentes fármacos (TABELA 5). Sete notificações de RAM apresentaram sintomatologia classificadas como graves, pois quatro aumentaram o tempo de hospitalização dos pacientes, duas causaram incapacidade temporária e uma estava relacionada com o motivo da hospitalização.

Das que causaram incapacidade temporária, uma delas referiu-se a incapacidade respiratória, pois houve necessidade de instalar ventilação não invasiva em paciente adulta, devido à broncoespasmo (descrito como dispneia) associado ao uso de formoterol e ipratrópio. A outra correspondeu à ocorrência de mioclonias associada ao uso de morfina (intoxicação por opióide), de um paciente idoso, com insuficiência renal crônica, havendo a necessidade de administração de naloxona.

Já os casos em que houve o aumento da hospitalização corresponderam a: intoxicação por opióide (morfina) em paciente idosa, com insuficiência renal crônica (descrita confusão mental, sonolência, obstipação, vômito); suspeita de farmacodermia oriunda ao uso de ácido acetilsalicílico em paciente idoso; hipocalemia severa em paciente adulto decorrente do uso de polimixina B e nefrotoxicidade a vancomicina associada a quadro infeccioso, que resultou na transferência de paciente idosa para a unidade de terapia intensiva e na programação de sessões de hemodiálise. A RAM relacionada com o motivo de hospitalização foi anemia secundária ao uso de zidovudina, em paciente adulto.

Não foi possível avaliar se as RAM foram oriundas de medicamentos novos, uma vez que não há rastreabilidade de lote e marca dos medicamentos administrados aos pacientes no hospital estudado.

Apenas um profissional da equipe multidisciplinar (fisioterapeuta) aderiu à vigilância passiva, o qual relatou uma das sete RAM graves reportadas para a gerência de risco hospitalar. Os enfermeiros foram responsáveis por 150 notificações, os farmacêuticos clínicos por 29, os médicos por seis e os técnicos de enfermagem por três. Não se identificaram no relato 26 profissionais.

TABELA 5. Reações adversas a medicamentos (RAM) notificadas pelos profissionais após a intervenção educativa, segundo características do paciente, medicamentos suspeitos, expectativa e frequência de ocorrência, bem como gravidade. Américo Brasiliense-SP (Brasil), 2012.

Características do paciente (idade, sexo e diagnóstico)	Descrição da RAM	Medicamento(s) suspeito(s)	Expectativa	Frequência ¹	Gravidade
42 anos, feminino, síndrome da imunodeficiência adquirida	Flebite química	azitromicina	Esperada	1,0-10,0%	Não grave
30 anos, masculino, meningite viral	Rash cutâneo	ceftriaxona	Esperada	1,0%	Não grave
		cetoprofeno	Esperada	9,0%	
		aciclovir	Esperada	>3,0%	
32 anos, masculino pós-operatório de transversostomia em alça	Rash cutâneo	ciprofloxacino clindamicina	Esperada	>1,8%	Não grave
51 anos, feminino, doença pulmonar obstrutiva crônica	Taquicardia, dispneia e crise de ansiedade	ipratrópio	Esperada*	taquicardia <1,0%	Não grave
		formoterol		dispneia 10,0%	Grave
37 anos, masculino, osteomielite crônica com seio drenante	Flebite química	meropenem	Esperada	2,0%	Não grave
52 anos, feminino, hidrofenose com obstrução da junção uretero-pélvica	Taquicardia, mal estar e queimação vaginal	azitromicina	Esperada*	<1,0% (para todas as relatadas)	Não grave

¹Fonte: Base de dados Micromedex, Up to Date e Lexi-comp Manole (2009).

*Exceto para crise de ansiedade e queimação vaginal (eventos não descritos nas bases de dados consultadas).

TABELA 5. Continuação

Características do paciente (idade, sexo e diagnóstico)	Descrição da RAM	Medicamento(s) suspeito(s)	Expectativa	Frequência¹	Gravidade
76 anos, sexo feminino, demência por Corpúsculos de Lewi	Rash cutâneo	carbamazepina	Esperada	7,0%	Não grave
37 anos, sexo feminino, síndrome da imunodeficiência adquirida	Mal estar geral Taquicardia Sudorese	metoclopramida	Esperada*	Não definida	Não grave
65 anos, sexo masculino, derrame pleural em afecções	Flebite química	meropenem	Esperada	2,0%	Não grave
68 anos, sexo masculino, acidente vascular cerebral	Rash cutâneo e urticária	ácido acetilsalicílico	Esperada	Não definida	Grave
33 anos, sexo masculino, síndrome da imunodeficiência adquirida	Síndrome do homem vermelho	vancomicina	Esperada	> 10,0%	Não grave
84 anos, sexo masculino, pneumonia	Rash cutâneo	piperacilina+ tazobactam	Esperada	4,0%	Não grave
84 anos, sexo masculino, infecção do trato urinário	Prurido facial	polimixina B	Esperada	Não definida	Não grave

¹Fonte: Base de dados Micromedex, Up to Date e Lexi-comp Manole (2009).

*Exceto para mal estar e sudorese (eventos não descritos nas bases de dados consultadas).

TABELA 5. Continuação

Características do paciente (idade, sexo e diagnóstico)	Descrição da RAM	Medicamento(s) suspeito(s)	Expectativa	Frequência¹	Gravidade
40 anos, sexo masculino, encefalopatia de wernicke	Hipocalemia severa	polimixina B	Esperada	Não definida	Grave
42 anos, sexo feminino, obesidade, celulite	Irritação no local da aplicação	heparina	Esperada	Não definida	Não grave
49 anos, sexo masculino, tuberculose pulmonar	Rash cutâneo	ceftriaxona	Esperada	2,0%	Não grave
		clindamicina	Esperada	Não definida	
		metronidazol	Esperada	Não definida	
62 anos, sexo feminino, úlcera crônica da pele	Náusea e vômito	dipirona sódica	Esperada	Não definida	Não grave
62 anos, sexo feminino, úlcera crônica da pele	Insuficiência renal aguda	vancomicina	Esperada	5,0%	Grave
35 anos, masculino, síndrome da imunodeficiência adquirida	Rash cutâneo	piperacilina+ tazobactam	Esperada	4,0%	Não grave
50 anos, sexo feminino, doença pulmonar obstrutiva crônica	Dor no local da aplicação e taquicardia	claritromicina	Esperada	≥0,1% e < 10,0% < 1,0%	Não grave

¹Fonte: Base de dados Micromedex, Up to Date e Lexi-comp Manole (2009).

TABELA 5. Continuação

Características do paciente (idade, sexo e diagnóstico)	Descrição da RAM	Medicamento(s) suspeito(s)	Expectativa	Frequência¹	Gravidade
42 anos, sexo feminino, celulite de outras partes dos membros	Eritema	levofloxacino	Esperada	< 1,0%	Não grave
24 anos, sexo masculino, síndrome da imunodeficiência adquirida	Anemia medicamentosa	zidovudina	Esperada	< 1,0%	Grave
66 anos, sexo feminino, úlcera dos membros inferiores	confusão mental, sonolência, obstipação, vômito	morfina	Esperada Esperada Esperada	6,0% > 9,0% > 9,0% > 10,0%	Grave
74 anos, sexo masculino, celulite de outras partes dos membros	Mioclonias	morfina	Esperada	< 1,0%	Grave

¹Fonte: Base de dados Micromedex, Up to Date e Lexi-comp Manole (2009).

4.3 Coeficiente de subnotificação de reação adversa a medicamento

Nos seis meses relativos à coleta de dados, foram analisados 2.464 prontuários eletrônicos, os quais correspondem a 3.318 hospitalizações. Os rastreadores detectaram 837 eventos que poderiam ter ocorrido pelo uso de medicamentos. Porém, dentre estes, após a análise detalhada dos prontuários e julgamento clínico, apenas 356 corresponderam a RAM. Portanto, a eficácia global dos rastreadores utilizados para a detecção de RAM foi 43% (TABELA 6). A prevalência estimada de RAM, utilizando-se o monitoramento intensivo com rastreadores foi de 10,7% (356/3.318).

$$\text{Prevalência}_{\text{EAM identificados}} = \left(\frac{\text{N}^{\circ} \text{ de EAM triados no período (356)}}{\text{N}^{\circ} \text{ de hospitalizações no período (3.318)}} \right) \times 100 = 10,7\%$$

(método intensivo - rastreador)

TABELA 6. Eficácia dos rastreadores na identificação de RAM em pacientes hospitalizados nos períodos de novembro a janeiro/2012 e maio a julho/2012.

Rastreador	Eventos rastreados	RAM	Eficácia
INR > 6	12	9	0,75
Suspensão abrupta	271	201	0,74
Concentração de glicose no sangue < 50mg/dL	29	21	0,72
Poliestirenosulfonato de cálcio	28	18	0,64
Rash cutâneo	33	18	0,55
Queda, letargia, sonolência	97	50	0,52
WBC < 3000/mL	21	10	0,48
Creatinina > 1,2mg/dL	291	29	0,10
Transferência de enfermagem	55	0	0,00
TOTAL	837	356	0,43

Observou-se que o rastreador creatinina sérica foi o mais frequentemente ativado, porém, com uma eficácia de detecção de RAM baixa (10%). Isto pode ser explicado em função da casuísta assistida na instituição, ou seja, tratamento de doenças infectocontagiosas e de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, as quais podem estar relacionadas com insuficiência renal aguda de componente pré-renal.

Já para o rastreador INR > 6, verificou-se que é o menos comum de ser encontrado, porém, quando é detectado, na maioria das vezes esteve associado ao risco de hemorragia em virtude do uso de anticoagulantes.

Por se tratar de um hospital de média complexidade, foi possível notar que as transferências realizadas para enfermarias de cuidados semi-intensivos e unidade de terapia intensiva, bem como para hospitais de alta complexidade estavam relacionadas com a piora do quadro clínico do paciente, sem que o medicamento influenciasse no caso.

As demais variáveis de confusão relacionadas à ativação dos outros rastreadores, cujos eventos não estavam relacionados ao uso de medicamentos foram: 1) para a contagem de leucócitos (WBC) <3000/mL: doenças infectocontagiosas (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e Dengue); 2) para concentração de glicose no sangue < 50mg/dL: jejum prolongado, hipoglicemia associada ao quadro clínico do paciente; 3) para sudação: secundária à piora do quadro clínico do paciente; utilização de esquema de sudação; 4) para rash cutâneo: infecções cutâneas, flebites não medicamentosas; 5) para suspensão abrupta: suspensão para avaliar a evolução clínica do paciente, suspensão por melhora do quadro clínico; 6) para poliestirenosulfonato de cálcio: hipercalemia associada à piora da função renal não medicamentosa; 7) para INR > 6: possível erro de exame laboratorial e hepatopatia; 8) concentração sérica de creatinina >1,2 mg/dL: insuficiência renal aguda por componente pré-renal (por diminuição da perfusão renal devido a infecções, insuficiência cardíaca, dentre outros) e; 9) transferência para enfermaria de maior complexidade: agravamento do quadro clínico do paciente.

Além disso, foi possível verificar que o rastreador suspensão abrupta geralmente é detectado em associação com outro rastreador. Os casos mais frequentes identificados no período do estudo foram: 1) sonolência relacionada ao

uso de psicotrópicos ou hipoglicemia medicamentosa (insulinoterapia), condições que justificaram a suspensão do medicamento (de horário ou do tratamento); 2) piora da função renal, sendo descontinuado o uso de diuréticos (furosemida e espironolactona) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina – IECAs (enalapril); 3) presença de hematomas, petéquias, sangramentos e alterações do INR, sendo retirados da prescrição heparina, enoxaparina e varfarina e; 4) rash cutâneo, que poderia caracterizar reações alérgicas cutâneas, relacionadas, principalmente, ao uso de antibióticos, os quais eram substituídos por outro medicamento de classe diferente.

No mesmo período de análise, apenas seis notificações de RAM foram realizadas. Destas, apenas uma foi detectada pelo monitoramento intensivo com os rastreadores, a qual se tratava de rash cutâneo possivelmente ocasionado pela clindamicina ou ciprofloxacino. Os demais efeitos adversos notificados foram flebites (N=3), cuja relação causal estava associada, principalmente, ao uso de antibióticos (azitromicina, meropenem e ceftriaxona) e taquicardia/ dispnéia (N=2), causada pelo uso de azitromicina e formoterol (TABELA 5).

Observou-se que o índice de subnotificação de RAM foi de: para cada uma RAM notificada há outras 71 que poderiam ser reportadas pelos profissionais, porém não foram. Portanto, o uso dos rastreadores contribuiu para aumentar em 10,5% a detecção de RAM no hospital.

$$\text{Coeficiente de Subnotificação} = \frac{(\text{N}^\circ \text{ de EAM triados} - \text{N}^\circ \text{ de notificações no período})}{(\text{N}^\circ \text{ de hospitalização no período})} \times 100$$

$$\text{Coeficiente de Subnotificação} = \left(\frac{(356 - 6)}{(3318)} \right) \times 100\% = 10,5\%$$

4.4 Análise da causalidade de reação adversa a medicamento

Em virtude da análise de causalidade com os algoritmos de decisão ser realizada caso a caso, sendo que para os pacientes polimedicados esta avaliação

também é feita para cada medicamento utilizado, foram realizadas 44 avaliações do nexo de imputabilidade por juiz, pois houve casos em que uma única notificação havia reportado mais de um evento que poderia ser RAM e outras situações em que havia mais de um fármaco suspeito de ter ocasionado o evento observado.

Pela análise descritiva dos resultados obtidos, foi possível observar que o algoritmo de Naranjo *et al.* (1981) foi o único que não obteve causalidade definida por meio das avaliações dos quatro juízes (TABELA 7), porém, foi o que apresentou maior frequência de RAM classificadas como possíveis, por todos os avaliadores.

Para os demais métodos que identificaram RAM de causalidade definida, notou-se discrepância na avaliação dos casos a despeito da utilização do algoritmo. Isto quer dizer que, de forma geral, os casos definidos de RAM identificados pelos diferentes algoritmos nem sempre foram os mesmos (não foram igualmente imputadas por todos os algoritmos). O mesmo ocorreu com as outras categorias de causalidade.

O algoritmo de Venulet *et al.* (1986) foi o método que obteve, com maior frequência (para três casos), a mesma imputação (definida) de acordo com a análise de três juízes (A, C e D). As notificações referentes a estes casos relataram eventos que ocorreram no local da aplicação do medicamento (dois casos de flebite química e um caso de eritema). Dois juízes (A e D) classificaram como definida a notificação que associava o uso de clindamicina com o desenvolvimento de dor no local da aplicação com o uso de quatro algoritmos (GALLAGHER *et al.*, 2011; MASHFORD, 1984; EMANUELI, 1984 e BLANC *et al.*, 1979).

A maioria das RAM analisada pelos 10 algoritmos foi classificada como de causalidade provável ou possível. Já para os eventos que não foram induzidos por medicamentos (RAM improvável), esta classificação foi obtida com maior frequência pelos algoritmos de Venulet *et al.* (n=68), Blanc *et al.* (n=43) e Karch e Lasagna (n=42).

Pela análise estatística Cohen kappa, verificou-se que nenhum algoritmo teve concordância de 100% com o padrão-ouro, pois o acordo médio nas categorias de causalidade com cada um dos três juízes foi classificado como regular (TABELA 8). Os algoritmos de Jones (1982), Blanc *et al.* (1979), Kramer *et al.* (1979) e Karch e Lasagna (1979) foram os que apresentaram, comparando-se simultaneamente os

três juízes com o padrão-ouro, maior amplitude no intervalo do coeficiente kappa (FIGURA 7, GRÁFICO B), denotando resultados díspares entre as análises. Portanto, houve diferentes performances entre os juízes na avaliação da causalidade das RAM (TABELA 8). O algoritmo de Emanuelli (1984) e da OMS (EDWARDS e BIRIPELL, 1994) foram os que apresentaram melhor concordância com o padrão-ouro, considerando-se, simultaneamente, os três juízes (FIGURA 7, GRÁFICO B), porém o acordo médio não foi maior que regular (TABELA 8).

Já pela análise estatística da taxa de acordo pelo teste Light's kappa observou-se que os algoritmos de Emanuelli (1984) e da OMS (EDWARDS e BIRIPELL, 1994) foram os que obtiveram melhor concordância entre os juízes ($k=0,36$), esta, porém, não maior que regular (TABELA 8). Destacou-se também nesta avaliação o algoritmo de Mashford (1984) ($k=0,33$). Entretanto, também não foi observada 100% de concordância na avaliação da causalidade com este teste estatístico (FIGURA 7, GRÁFICO A), pois o acordo médio obtido entre os analistas foi classificado como regular ($kappa=0,27$).

Os algoritmos de Venulet *et al.* (1986) ($k= 0,15$), Kramer *et al.* (1979) ($k=0,19$) e Naranjo *et al.* (1981) ($k=0,20$) foram os que apresentaram os piores coeficientes, tendo a concordância obtida entre os juízes classificada como fraca (TABELA 8).

TABELA 7. Comparação dos resultados das categorias de causalidade de reações adversas a medicamentos, analisados de forma independente por quatro juízes, de acordo com o algoritmo de decisão utilizado (n= 44). Américo Brasiliense -SP (Brasil), 2012.

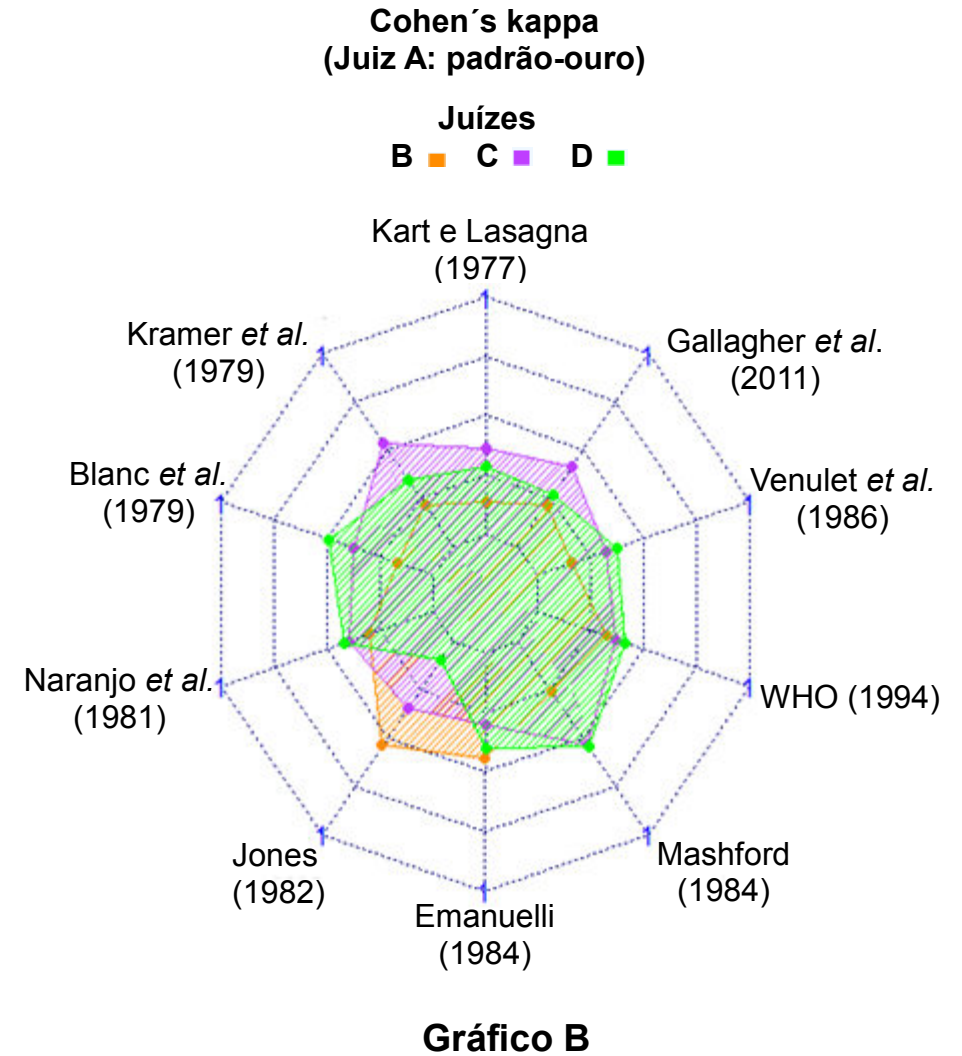
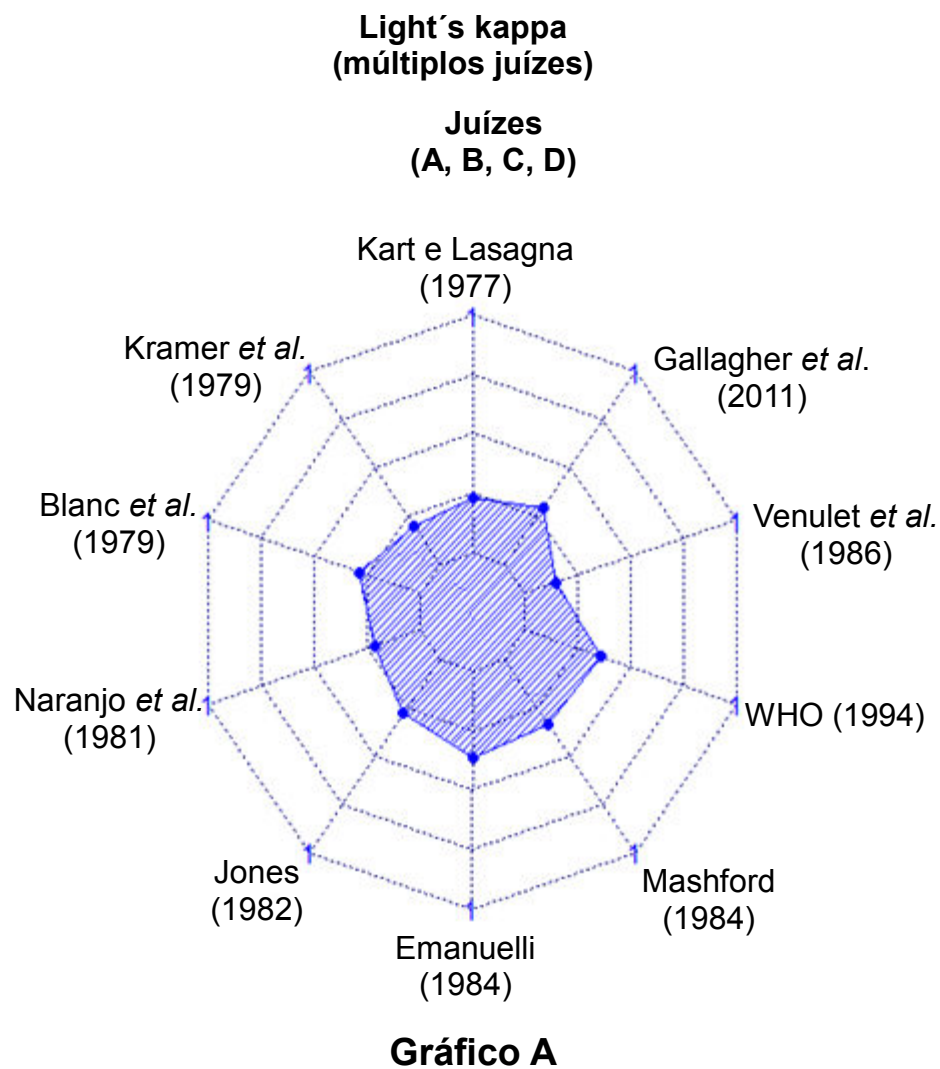
Juiz	Categoria	Karch e Lasagna	Kramer	Blanc	Naranjo	Jones	Emanuelli	Mashford	OMS	Venulet	Gallagher
A (Padrão-ouro)	Definida	00	02	01	00	00	01	01	00	06	04
	Provável	20	13	28	13	18	18	11	11	04	25
	Possível	15	23	06	28	26	25	32	28	27	11
	Improvável	09	06	09	03	00	00	00	05	07	04
B	Definida	00	01	00	00	00	00	00	03	00	00
	Provável	15	05	27	13	20	25	04	06	03	24
	Possível	17	28	02	31	24	19	40	35	11	20
	Improvável	12	10	15	00	00	00	00	00	30	00
C	Definida	00	03	00	00	00	00	00	00	06	00
	Provável	19	08	24	13	18	24	09	17	02	26
	Possível	10	26	07	27	26	19	35	26	20	18
	Improvável	15	07	13	04	00	01	00	01	16	00
D	Definida	01	05	01	00	01	01	02	01	03	01
	Provável	20	05	29	07	16	29	18	20	05	28
	Possível	17	22	08	37	27	14	24	19	21	15
	Improvável	06	12	06	00	00	00	00	04	15	00

TABELA 8. Acordo na avaliação da causalidade obtida pelos dez algoritmos utilizados, de acordo com a análise estatística Cohen's kappa e Light's kappa.

Algoritmo	Cohen's Kappa			Light's Kappa
	Juiz B	Juiz C	Juiz D	Múltiplos Avaliadores
	Kappa; IC (95%)	Kappa; IC (95%)	Kappa; IC (95%)	Kappa; IC (95%)
Kart e Lasagna (1977)	0,14 [0,00 - 0,37)	0,36 (0,14 - 0,57)	0,29 (0,05 - 0,51)	0,23 (0,12 - 0,37)
Kramer <i>et al.</i> (1979)	0,21 (0,02 - 0,44)	0,53 (0,32 - 0,73)	0,34 (0,16 - 0,54)	0,19 (0,09 - 0,34)
Blanc <i>et al.</i> (1979)	0,16 [0,00 - 0,36)	0,37 (0,15 - 0,57)	0,49 (0,29 - 0,67)	0,29 (0,19 - 0,42)
Naranjo <i>et al.</i> (1981)	0,29 (0,03 - 0,55)	0,39 (0,13 - 0,65)	0,41 (0,16 - 0,69)	0,20 (0,08 - 0,39)
Jones (1982)	0,54 (0,25 - 0,76)	0,34 (0,03 - 0,59)	0,09 [0,00 - 0,37)	0,27 (0,12 - 0,46)
Emanuelli <i>et al.</i> (1984)	0,44 (0,19 - 0,67)	0,29 (0,04 - 0,54)	0,40 (0,16 - 0,64)	0,36 (0,21 - 0,53)
Mashford (1984)	0,26 (0,00 - 0,59)	0,53 (0,19 - 0,79)	0,54 (0,29 - 0,76)	0,33 (0,21 - 0,50)
Venulet <i>et al.</i> (1986)	0,16 (0,06 - 0,31)	0,32 (0,09 - 0,57)	0,37 (0,13 - 0,60)	0,15 (0,05 - 0,28)
WHO (1994)	0,32 (0,09 - 0,58)	0,37 (0,15 - 0,58)	0,41 (0,17 - 0,64)	0,36 (0,10 - 0,53)
Gallagher <i>et al.</i> (2011)	0,21 (0,01 - 0,42)	0,41 (0,21 - 0,60)	0,26 (0,04 - 0,50)	0,29 (0,17 - 0,43)
Média ± desvio padrão	0,27 ± 0,13	0,39 ± 0,08	0,36 ± 0,12	0,27 ± 0,07

Em virtude do pequeno número de notificações de RAM realizadas após a IE, não foi possível categorizá-las de acordo com as variáveis de confusão pelos seguintes motivos: 1) nenhuma RAM notificada foi classificada como inesperada; 2) pela ausência de rastreabilidade medicamentosa no hospital estudado, não foi possível avaliar se os medicamentos relacionados com a suspeita de RAM reportada eram considerados novos no mercado; 3) apenas sete RAM notificadas foram classificadas como graves (amostra pequena); 4) para todas as notificações de RAM foi realizado o seguimento farmacoterapêutico, com o intuito de avaliar os desfechos da RAM relatada. Deste modo, limitou-se a realização da análise estatística, com o intuito de verificar o grau de concordância entre os analistas nestas situações.

FIGURA 7. Apresentação gráfica da taxa de acordo na avaliação da causalidade obtida pelos dez algoritmos utilizados, de acordo com a análise estatística Light's kappa (gráfico A) e Cohen's kappa (gráfico B).



Nota: O raio da figura possui tamanho igual a um, valor máximo atingido pelo índice Kappa e, portanto, quanto mais próximo o ponto estiver do vértice, maior a concordância atingida.

5 DISCUSSÃO

5.1 Intervenção educativa para profissionais hospitalares

A IE multifacetada foi efetiva para aquisição de conhecimento em farmacovigilância e sensibilizar os profissionais quanto à importância de notificar as suspeitas de problemas relacionados a medicamentos, uma vez que houve aumento significativo no número de relatos espontaneamente realizados, notadamente após o primeiro quadrimestre. Portanto, a inclusão de todos os profissionais nas atividades de análise da segurança do medicamento é uma importante estratégia para contribuir para a redução dos casos de subnotificação de EAM e melhorar a comunicação dos riscos associados ao uso de medicamentos.

Os dados corroboram com estudos de revisões sistemáticas, os quais verificaram que as IE em farmacovigilância que empregam mais de uma técnica ou a mesma técnica repetidas vezes ao longo do tempo, possuem maior efetividade para a mudança de comportamento dos profissionais de saúde em relação às notificações, principalmente, de RAM (GONZÁLES-GONZÁLES *et al.*, 2013; PAGOTTO *et al.*, 2013).

Embora a IE tenha proporcionado o aumento de 70 vezes no número de notificações de EAM, verificou-se que a maioria delas foi realizada pela equipe de enfermagem, notadamente os enfermeiros. A maior adesão destes profissionais na IE refletiu no tipo de evento mais frequentemente notificado, ou seja os EM, os quais, de acordo com os critérios mínimos e necessários de constarem na ficha (OPS, 2011), apresentaram informações de boa qualidade e de relevância (notificações de EM graves).

Estudos realizados na Suécia (BÄCKSTRÖM *et al.*, 2007; BÄCKSTRÖM *et al.*, 2002) verificaram que a promoção de IE em farmacovigilância para a capacitação de enfermeiros colaborou com a análise dos riscos associados ao uso de medicamentos em um hospital, uma vez que estimulou as notificações de RAM graves, bem como contribuiu para a melhoria da qualidade do relato (BÄCKSTRÖM *et al.*, 2007).

Hanafi *et al.* (2014) também observaram impacto positivo nas atitudes dos enfermeiros, sobretudo para a vigilância de RAM em pacientes considerados de alto risco (pediátricos, geriátricos, com insuficiência renal e/ou hepática) após condução de IE. Nosso estudo acrescenta aos achados já publicados que IE com foco na notificação de EAM também promovem a detecção de problemas relacionados a medicamentos ocasionados por falhas nos processos e rotinas, tais como os EM.

Deste modo, ratifica-se a importância da detecção destes eventos para a promoção de melhorias nos protocolos clínicos e assistenciais, para a capacitação e qualificação de recursos humanos para minimizar estas ocorrências e para a elaboração de estratégias para motivar e instaurar a cultura de notificação nas instituições, com ênfase sistêmica, ou seja, sem abordagem punitiva e sem o objetivo principal de identificar o responsável pelo erro (REASON, 2000).

Apenas três notificações (EM) foram realizadas pelos técnicos de enfermagem. No entanto, é provável que tenham relatado, pelo menos, outros 19 casos de EM, para os quais não havia notificadores identificados. Os eventos reportados estavam associados com: erros de administração (n=15), dispensação (n=3) e prescrição (n=1). Tal suposição é factível, uma vez que tais problemas poderiam ter sido identificados após a conferência dos cinco certos realizados pela equipe da enfermagem antes da administração do medicamento (medicamento correto, na dose correta, na via correta, no horário correto, para o paciente correto). Além disso, durante o monitoramento das notificações após a IE, foi possível notar mudança de comportamento dos técnicos de enfermagem em relação à vigilância da segurança dos medicamentos, uma vez que reportavam para os enfermeiros as suspeitas de EAM identificadas, os quais procediam com a notificação.

Esta postura pode ser explicada em função do receio que a equipe de enfermagem tem em relatar problemas que podem sinalizar erros médicos ou precária atenção à saúde do paciente (LOBO *et al.*, 2013). Portanto, como a cultura de notificação é um processo que envolve mudança de comportamento, atitudes, práticas e conceitos, a educação continuada é fundamental para desmistificar os medos inerentes ao serviço e elucidar a importância da notificação.

Estudo conduzido no Brasil analisou o impacto de quatro IE sobre a notificação de EAM em um hospital da rede sentinela (PRIMO e CAPUCHO, 2011). Os autores observaram que a equipe de enfermagem foi a que mais notificou.

Portanto, os resultados corroboram com a hipótese de que a aquisição de conhecimento em farmacovigilância colabora com a mudança de comportamento dos profissionais da saúde na análise da segurança do medicamento.

Em relação à equipe multidisciplinar, observou-se que apenas os fisioterapeutas realizaram uma notificação de RAM. No entanto, também estiveram envolvidos na detecção de mioclonias secundária ao uso de morfina, uma vez que alertaram aos médicos sobre esse evento, bem como o documentaram no prontuário. A razão da baixa adesão dos fisioterapeutas na notificação de problemas relacionados ao uso de medicamentos pode ser explicada pelo número reduzido destes profissionais na assistência durante o período de coleta de dados, por motivos de afastamentos. Deste modo, por possível falta de tempo, não preenchiam a ficha de notificação, embora comunicassem verbalmente ou em prontuário as suspeitas identificadas.

Estudos demonstram o papel dos fisioterapeutas no reconhecimento de sinais e sintomas induzidos por medicamentos (ALNWICK, 2008; GEDDES, 2007). Geddes (2007) verificou que estes profissionais, quando treinados para inserirem os fundamentos da farmacovigilância no atendimento dos pacientes, podem ser capazes de identificar problemas de causa idiossincrática no sistema musculoesquelético. Em outro relato de caso (ALNWICK, 2008), o fisioterapeuta referenciou um paciente para atendimento ao neurologista, uma vez que reconheceu que as queixas reportadas não contemplavam o diagnóstico de fibromialgia (motivo pelo qual foram indicadas as sessões de fisioterapia). Em consulta médica, diagnosticou-se síndrome serotoninérgica decorrente do uso de citalopram.

Conclui-se que os fisioterapeutas podem contribuir sobremaneira para a análise da segurança dos medicamentos, com a prevenção, identificação e notificação precoce de EAM (RICHE *et al.*, 2010). Deste modo, também estão envolvidos no processo de segurança do paciente hospitalizado. No entanto, para que esta contribuição seja de fato efetiva, evidencia-se a necessidade de IE periódica para aumentar a inclusão desta categoria nas atividades de farmacovigilância.

Zwarenstein *et al.* (2009) sugerem que a colaboração inter profissional pode beneficiar os processos da assistência à saúde. Assim, apesar dos assistentes sociais, nutricionistas, psicólogos, terapeutas ocupacionais e os oficiais

administrativos não terem realizado qualquer notificação, foi possível notar que perante a suspeita de um EAM, eles alertavam os demais profissionais da saúde. Ademais, por meio da interação multiprofissional, houve, também, melhora das informações sobre a segurança dos medicamentos nos prontuários.

Considerando-se os profissionais da equipe médica, estes geralmente possuem baixa adesão às intervenções que aplicam questionários de autopreenchimento (GUADAGNOLI, 1989). Tal fato pode ser um dos fatores que pode explicar a baixa participação dos médicos no presente estudo.

Entretanto, Herdeiro *et al.* (2012) levantam outra hipótese para justificar a baixa adesão de médicos em intervenções que utilizam técnicas tradicionais, como aulas expositivas e prática. Segundo observações dos autores, técnicas interventivas mais interativas possuem maior efetividade sobre a mudança de comportamento/atitude destes profissionais. Deste modo, torna-se necessária adaptação da IE no hospital estudado, para atender esta demanda e incentivar a inclusão dos médicos no serviço de farmacovigilância.

Não obstante, ressalta-se que a maioria das IE conduzidas para médicos têm o objetivo de melhorar a taxa de notificação de RAM (PAGOTTO *et al.*, 2013; GONZÁLES-GONZÁLES *et al.*, 2013). No presente estudo, o conteúdo abordado na IE abrangeu outros EAM (DQM, SIT e EM) e, embora a equipe médica não tenha notificado qualquer suspeita de RAM, foram identificadas cinco suspeitas de inefetividade terapêutica de um medicamento usado na indução anestésica. Como desdobramentos destes relatos, verificou-se que não se tratava de desvio da qualidade de medicamento, uma vez que a empresa detentora do registro apresentou laudo de qualidade conforme, e iniciou-se investigação no hospital para avaliar se a falha não poderia estar associada ao erro na técnica de punção.

As notificações de SIT são importantes para o estabelecimento de saúde, pois respaldam a qualificação de marcas e fornecedores na instituição. Ademais, permitem com que os detentores de registro promovam análise de controle de qualidade de matéria-prima, a fim de identificar polimorfos de fármacos, os quais podem ser responsáveis pela ausência do efeito esperado do medicamento (CAPUCHO *et al.*, 2008).

Romeu *et al.* (2011) discutem que a baixa notificação de RAM por médicos é devido ao temor que possuem em relação ao impacto negativo que este ato pode

gerar sobre suas competências, e, por isso, preferem documentá-las nos prontuários. Isto pode explicar a melhora da qualidade das informações sobre a segurança dos medicamentos nas evoluções clínicas dos prontuários dos pacientes internados no hospital estudado, notadamente sobre os aspectos relativos ao desenvolvimento de RAM. Informações acerca segurança do medicamento e ocorrências de RAM não eram documentadas com frequência nos prontuários antes da IE. Portanto, sugere-se que a IE contribuiu para a comunicação dos riscos do medicamento pela classe médica, pois as RAM sinalizadas nos prontuários permitiu a notificação destes eventos pelos farmacêuticos clínicos.

Estudos demonstram que o farmacêutico desempenha função importante no monitoramento de EAM (VAN GROOTHEEST e JONG-VAN DEN BERG, 2005; VAN GROOTHEEST *et al.*, 2002; FOSTER *et al.*, 2004; EMERSON *et al.*, 2001), uma vez que, por meio do acompanhamento farmacoterapêutico, pode auxiliar na detecção de RAM graves, inesperadas, relacionadas a medicamentos novos e com elevado grau de causalidade (HERDEIRO *et al.*, 2008), bem como na identificação de erros de medicação, principalmente de prescrição em pacientes críticos (LEAPE *et al.*, 1999). Os resultados obtidos no presente estudo corroboram com a literatura, pois das 26 suspeitas de RAM notificadas, 14 foram realizadas pelos farmacêuticos clínicos, sendo que seis delas foram classificadas como graves.

Além disso, este profissional foi o responsável pela única notificação de uso off-label do medicamento ciprofloxacino solução oftálmica, o qual estava sendo utilizado para o tratamento de otite média. O uso off-label de medicamentos pode expor os pacientes a riscos de segurança adicionais e, por isso, maior atenção deve ser vertida nestes casos para o reconhecimento precoce de possíveis EAM e prevenção de resultados clínicos negativos à saúde do usuário, bem como reduzir custos para as instituições quando há alternativas com indicação adequada no mercado (CRAS *et al.*, 2007).

De acordo com estudo de revisão sistemática (LÓPEZ-GONZÁLES *et al.*, 2009), as principais causas de subnotificação em farmacovigilância entre médicos, farmacêuticos e enfermeiros são: ignorância (apenas RAM graves devem ser notificadas), desconfiança (medo de sentir-se ridículo em notificar meras suspeitas de RAM), letargia (falta de interesse, apatia, procrastinação), indiferença (uma notificação não fará diferença na sinopse de segurança do medicamento) e

insegurança (não ter certeza de que determinado evento é decorrente do uso de medicamentos).

Como já mencionado anteriormente, as IE contribuem para a aquisição de conhecimento e habilidade. Portanto, a formação em farmacovigilância pode reduzir as causas associadas com ignorância, desconfiança e insegurança, uma vez que, ao elucidar a importância das atividades de vigilância pós-comercialização e a função/papel do notificador, é possível que a adesão dos profissionais ao serviço aumente (NICHOLS *et al.*, 2009). González-González *et al.* (2013) verificaram que o suporte ao profissional da saúde também contribui para a quebra da barreira do medo e da ignorância em relação as notificações.

A questão do baixo interesse pelas atividades de farmacovigilância e o rígido critério de correção dos questionários podem justificar o preenchimento incompleto dos questionários de conhecimento, habilidade e atitude; bem como a assiduidade nos quatro encontros da IE, já que a taxa de absenteísmo em pelo menos um dos encontros foi de 35,3% (118/334).

Contudo, mesmo para os profissionais que não participaram de toda a IE, não é possível afirmar que não foram sensibilizados para as atividades de farmacovigilância e, portanto, que não irão contribuir para a análise da segurança, qualidade e efetividade de medicamentos, pois, a comunicação, por exemplo, de um DQM para a enfermeira, ao invés de simplesmente descartar o produto, já evidencia impacto positivo do estudo, pois denota mudança de comportamento. A princípio pode parecer insuficiente, porém é um primeiro passo para a mudança de cultura com relação à gestão de risco hospitalar.

Entretanto, para minimizar as causas de letargia e indiferença outras estratégias devem ser desenvolvidas, já que, mesmo com o apoio institucional, por meio da convocação dos profissionais de saúde para participarem da IE e com a instauração de política não punitiva para o gerenciamento dos riscos no hospital, observou-se baixa participação dos funcionários na pesquisa.

Com o intuito de minimizar estes problemas (baixa adesão), várias técnicas são empregadas nas IE, tais como: distribuição de brindes - calendários, porta-canetas (PRIMO e CAPUCHO, 2011), incentivos econômicos (PEDRÓS *et al.*, 2009) e premiação dos funcionários que mais realizam notificações (PRIMO e CAPUCHO, 2011; SHARKEY *et al.*, 1999). Esta última estratégia pode ser questionável, uma vez

que implica na quebra do sigilo e confidencialidade do notificador. Por isso, no presente estudo, para os profissionais que participaram da IE, foi confeccionado certificado pelo próprio hospital. Entretanto, verifica-se que tais esforços são insuficientes para melhorar o interesse dos profissionais na farmacovigilância. Este argumento é ratificado em função do elevado índice de subnotificação de RAM no hospital estudado.

Com relação ao período de efetividade da IE, observou-se que a partir do quarto mês a prevalência de EAM notificados começou a diminuir. Ribeiro-Vaz *et al.* (2011) e Figueiras *et al.* (2006) observaram o mesmo comportamento em estudos conduzidos em Portugal. De forma geral, a taxa de notificação de RAM tende a diminuir após determinado período da realização da IE, sendo que o tempo relacionado ao impacto sobre a atitude varia de acordo com a IE elaborada, o nível de atenção a saúde onde foi realizada e a categoria profissional incluída no estudo (BIAGI *et al.*, 2013; HERDEIRO *et al.*, 2012; HERDEIRO *et al.*, 2008, FIGUEIRAS *et al.*, 2006) e o período em que a IE foi conduzida (GONZÁLES-GONZÁLES *et al.*, 2013).

Assim sendo, verifica-se a necessidade de periodicidade das IE para manter os profissionais ativos nas atividades de vigilância pós-comercialização de medicamentos. A Unidade de Farmacovigilância do Norte de Portugal sugere que as IE sejam anuais, para não sobrecarregar os serviços de saúde com o desfalque de profissionais nas enfermarias, bem como para não saturar os funcionários com o tema e, também, para não diminuir o interesse no assunto.

Cabe lembrar, que os aumentos da prevalência de EAM observados em novembro de 2012 (3,4%) e abril de 2013 (3,5%) ocorreram em função do início das atividades de acreditação hospitalar, com a contratação de farmacêuticos clínicos e a implantação de planos de gerenciamento de riscos na instituição. Portanto, não é possível associar unicamente o impacto da IE na mudança de comportamento dos profissionais neste período, uma vez que houve divulgação verbal nas enfermarias para incentivar a notificação e a elaboração de grupos para incentivar os relatos de eventos adversos hospitalares.

Embora este resultado represente um viés de análise, em hospitais que estão implantando sistema de gestão de risco do medicamento, o presente estudo mostra evidências de que associar as IE em farmacovigilância com as políticas de

gerenciamento de riscos elaboradas nos estabelecimentos de saúde pode permitir a comunicação de EAM por meio do trabalho interdisciplinar da equipe de saúde e, por conseguinte, melhorar os desfechos clínicos para os pacientes (ZWARENSTEIN *et al.*, 2009).

Por fim, quando se considera o conteúdo abordado na IE, foi identificado apenas um estudo que também incluiu os EM, DQM e SIT (PRIMO e CAPUCHO, 2011) como problemas relacionados a medicamentos que podem ser notificados pelos profissionais da saúde. No entanto, os autores não incluíram a equipe multiprofissional na IE. O incentivo ao relato não apenas de RAM é importante para as agências sanitárias, uma vez que contribuem para a regulamentação e fiscalização do mercado farmacêutico (BRASIL, 2009b), bem como a inclusão de novas informações na bula, como contraindicações, interações medicamentosas, indicações, via de administração e dosagem.

5.2 Coeficiente de subnotificação de reação adversa a medicamento

Observou-se que, para cada notificação espontânea relatada por um profissional da saúde, existem outras 71 (355/5) que são subnotificadas. No entanto, com o uso de rastreadores em farmacovigilância, foi possível identificá-las.

Entretanto, embora tenham melhorado a detecção de RAM, estudos demonstram que a eficácia dos rastreadores varia entre as instituições (NWULU *et al.*, 2013; GIORDANI *et al.*, 2012; FRANKLIN *et al.*, 2010) e isto pode ser explicado pelo perfil nosológico de cada uma delas (ROQUE e MELO, 2010). Por isso, estes indicadores não devem ser utilizados para comparar desempenho entre instituições (benchmarking), uma vez que não possuem capacidade de analisar se um estabelecimento é mais seguro que o outro.

Entretanto, são estratégias viáveis para o monitoramento de EAM, pois permitem acompanhar a implantação de mudanças voltadas à redução da ocorrência dos eventos e ao aprimoramento da qualidade da atenção (ROZENFELD *et al.*, 2009). Assim, para melhorar a performance (eficácia) de detecção de RAM e outros EAM com o uso dos rastreadores, é necessário que a instituição de saúde selecione os mais adequados à sua realidade ou, ainda, promova a adaptação ou o

ajuste da lista já existente (ROZICH *et al.*, 2003), como realizado por Giordani *et al.* (2012) e Roque e Melo (2010).

A identificação e adequação dos melhores rastreadores pode ser realizada a partir de discussão entre equipe multidisciplinar e a gerência de risco da instituição, por meio do desenvolvimento de estudos pilotos e, também, baseando-se na relação custo x benefício e no risco x benefício para o paciente.

Por exemplo, com relação ao rastreador creatinina $> 1,2\text{mg/mL}$, Bellomo *et al.*, (2004), consideram instalação de insuficiência renal aguda duas aferições consecutivas de creatinina com aumento de, no mínimo, $0,5\text{ mg/dL}$ entre elas, mesmo que após o aumento o valor permaneça dentro do intervalo de referência. Assim sendo, estudos estão sendo desenvolvidos utilizando este rastreador, empregando-se este conceito para a identificação de número fidedigno de RAM (GIORDANI *et al.*, 2012).

O mesmo pode ser observado para a detecção do rastreador INR. Quando se observava aumento brusco do INR (geralmente 3,5), mesmo estando dentro do intervalo terapêutico, o medicamento era suspenso, pois o paciente já havia apresentado hemorragia ou para evitar sangramentos. Deste modo, o rastreador INR para o hospital estudado poderia ser $\text{INR} > 3,5$.

Por fim, para o rastreador WBC, observou-se que, mesmo o paciente com HIV⁺/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida estando leucopênico, o medicamento responsável pela diminuição da contagem de células brancas não era suspenso. A suspensão só seria justificada considerando-se a contagem de linfócitos CD₄, sendo necessária, inclusive, a associação de antibioticoterapia profilática com sulfametoxazol e trimetropima.

Ademais, faz-se necessário conhecer as variáveis de confusão que são capazes de ativar os rastreadores, cujos eventos não estão relacionados ao uso de medicamentos, para otimizar a técnica de busca com esta ferramenta e, por conseguinte, não haver a subestimação de casos.

Considerando-se a comparação do monitoramento intensivo com trigger tools e a vigilância por meio das notificações espontâneas, verificou-se que as RAM identificadas por ambos são distintas, uma vez que se extrapolam os parâmetros considerados pelos rastreadores. Assim, pode-se dizer que estes métodos são complementares na detecção de problemas relacionados ao uso de medicamentos,

corroborando a recomendação da OMS, que sugere o uso de mais de uma estratégia para a análise da segurança dos medicamentos (PAL *et al.*, 2013).

Portanto, no hospital em questão, sugere-se que a vigilância da segurança dos medicamentos seja realizada tanto pela notificação espontânea (com a necessidade de IE periódicas para aumentar a adesão dos profissionais no serviço) quanto com o uso dos rastreadores mais eficazes para a detecção de RAM. Tal fato é viável no hospital onde o estudo foi conduzido, pois há prontuário eletrônico, o qual torna a técnica mais custo-efetiva e promove obtenção de informação válida (GIORDANI *et al.*, 2012).

5.3 Análise da causalidade de reação adversa a medicamento

Verificou-se grande variabilidade nas categorias obtidas com os diferentes algoritmos. Estes dados corroboram com dados da literatura, uma vez que evidenciam que os algoritmos não são intercambiáveis entre si, pois não há consenso em relação à taxa de acordo entre os juízes, a qual pode variar de pobre (MACEDO *et al.*, 2005), moderada (GALLAGHER *et al.*, 2011) a excelente (KANE-GILL *et al.*, 2012), dependendo dos juízes que analisaram os casos, nível de atenção à saúde onde a RAM ocorreu (primário *versus* terciário); complexidade das enfermarias (clínica médica, dermatológica *versus* unidade de terapia intensiva) e dos algoritmos comparados.

Apesar do algoritmo de Naranjo *et al.* (1981) ser o mais aplicado para a análise de causalidade de RAM (KANE-GILL e DEVLIN 2006), estudos demonstram pobre concordância inter-observadores em relação ao grau de imputabilidade de RAM em pacientes hospitalizados em unidade de terapia intensiva (Kane-Gill *et al.* 2005) e com suspeita de hepatotoxicidade (GARCÍA-CORTÉS *et al.*, 2008). Desta forma, os dados do presente estudo corroboram com a literatura, sugerindo que este algoritmo pode não ser o mais adequado para avaliar a causalidade de RAM que ocorrem no âmbito hospitalar.

A concordância insatisfatória entre os juízes que avaliam a causalidade de RAM com o algoritmo de Naranjo *et al.* (1981) pode ser explicada em função das limitações de sua aplicação. Este algoritmo foi desenvolvido para avaliar efeitos

nocivos relacionados ao uso de medicamentos durante a fase de pesquisa clínica. Assim, pelo fato da prática clínica não utilizar placebo e raramente realizar o doseamento do concentração sérico de fármacos, dificilmente será possível imputar o nexos definido para os casos notificados com este instrumento. Além disso, os ensaios clínicos randomizados incluem indivíduos com baixa variabilidade intra e entre os grupos, sobretudo, com baixa ou nenhuma incidência de variáveis de confusão que podem diminuir a sensibilidade e especificidade deste instrumento em imputar RAM. Portanto, nestas situações, a avaliação da causalidade apresenta maior reprodutibilidade (MACEDO *et al.*, 2005). Não obstante, sua validação foi realizada com 63 casos de RAM publicados, os quais, possivelmente, também apresentavam poucas variáveis de confusão quando comparados com casos de RAM que ocorrem durante a prática clínica (DAVIES *et al.*, 2011), as quais diminuem a taxa de acordo inter-observadores na análise de causalidade (MACEDO *et al.*, 2006; MACEDO *et al.*, 2003).

Neste sentido, Gallagher *et al.* (2011) desenvolveram um algoritmo denominado Liverpool ADR causality tool, com o intuito de melhorar a reprodutibilidade e a análise de causalidade na prática clínica. Para a elaboração da nova ferramenta, os autores tomaram como base a ADR probability scale (NARANJO *et al.*, 1981), modificando, rejeitando e combinando as dez questões do algoritmo há 30 anos publicado, com o intuito de melhorar a imputação das categorias provável e definida (THEÓPHILE *et al.*, 2013). No trabalho que validou o método, verificou-se que o Liverpool causality tool apresentou maior concordância entre os analistas ($k=0,60$), após a avaliação de 40 casos de RAM, quando comparado com o algoritmo de Naranjo *et al.* (1981). No nosso estudo, para ambos os algoritmos, evidenciou-se índice de concordância regular entre os juízes, apesar do coeficiente kappa do algoritmo de Gallagher *et al.* (2011) ter sido ligeiramente maior. Porém, não é possível afirmar que este algoritmo apresenta maior reprodutibilidade na avaliação do nexos de causalidade de RAM. Entretanto, Théophile *et al.* (2013) verificaram a mesma performance na avaliação da causalidade com o emprego dos dois algoritmos, a qual é fortemente dependente do nexos de imputação “possível”. Portanto, de acordo com o estudo francês, pode-se sugerir que estes algoritmos são intercambiáveis na avaliação da causalidade de RAM.

Em virtude da complexidade dos algoritmos de Kramer *et al.* (1979) e Venulet *et al.* (1986), uma vez que tratam-se, respectivamente, de um algoritmo com 57 questões e uma tabela com 23 perguntas, a qual permite avaliar 10 diferentes tipos de RAM, estes são pouco empregados em estudo científicos e na prática clínica. Ademais, em função da dificuldade de utilização, demandam maior labor e, por conseguinte, podem aumentar a subjetividade da análise (DAVIES *et al.*, 2011). Isto pode explicar a menor concordância entre os analistas observada com estes dois algoritmos.

Entretanto, vale a pena ressaltar que, pelo fato do Venulet *et al.* (1986), considerar na análise as RAM que ocorreram no local da aplicação, as quais apresentam elevada evidência, ou seja, cursam a favor da probabilidade de se tratar de um efeito nocivo do medicamento (MEYBOOM *et al.*, 1997), foi imputada a mesma causalidade em três casos de RAM notificados, os quais possuíam esta característica. Assim sendo, se os demais algoritmos considerassem na análise, além da relação temporal plausível, se o início do evento foi logo após a administração e se o evento ocorreu no local da aplicação do medicamento, poder-se-ia melhorar a taxa de acordo entre os algoritmos de decisão.

Ademais, este algoritmo foi o que apresentou o maior número de casos classificados como não relacionado ao uso de medicamentos. Isso pode ser explicado em função da importância que o algoritmo de Venulet *et al.* (1986) verte para a análise do histórico prévio de RAM do paciente, bem como a experiência clínica dos analistas no julgamento do evento com o instrumento (DAVIES *et al.*, 2011). Todavia, o melhor fator que poderia explicar a maior frequência de RAM improvável detectada por este algoritmo é que múltiplas variáveis de confusão são analisadas ao mesmo tempo, o que pode diminuir os scores de causalidade (DAVIES *et al.*, 2011; MACEDO *et al.*, 2005).

Meyboom *et al.* (1997) afirmam que a tabela para análise de causalidade de RAM desenvolvida por Karch e Lasagna (1977) contém três principais questões dicotômicas (sim ou não), que aumentam a subjetividade da análise, principalmente quando não há intervalo bem definido entre o aparecimento do evento e a utilização do medicamento e para eventos não descritos na literatura, que são: i) Intervalo plausível entre o uso do medicamento e a RAM?; ii) Reação documentada?; iii) A reação pode ser explicada por quadro clínico ou outras terapias não

medicamentosas? Com o intuito de minimizar o viés de análise, os autores sugerem as seguintes questões, as quais, segundo eles, são mais evidentes e realísticas para a avaliação da causalidade: i) intervalo possível, mas não característico?; ii) há poucos casos publicados, fazendo com que haja informação inconclusiva sobre a probabilidade do evento estar relacionada com o fármaco utilizado? e; iii) o evento pode ocasionalmente ocorrer secundariamente à condição clínica do paciente? Estes aspectos estão contemplados no algoritmo de Blanc *et al.* (1979), porém, no presente estudo, houve pequena melhora na concordância entre os juízes utilizando-se este algoritmo ($k=0,29$), quando comparado com o Karch e Lasagna ($k= 0,23$). Macedo *et al.* (2005) também verificaram a mesma faixa de acordo na análise de 200 casos de RAM com estes dois algoritmos. Entretanto, os dados são inconclusivos para identificar qual deles é melhor para a análise de causalidade de RAM (MACEDO *et al.*, 2003; MACEDO *et al.*, 2006).

Michel e Knodel (1986) desenvolveram um estudo no âmbito hospitalar, com o objetivo de comparar as categorias de causalidade de RAM com os algoritmos de Kramer *et al.* (1979), Naranjo *et al.* (1981) e Jones (1982). Os resultados demonstraram boa concordância entre os dois primeiros instrumentos. Porém, os autores concluíram que estudos posteriores deveriam ser realizados, a fim de suportar o uso do algoritmo de Jones (1982), uma vez que as análises foram realizadas com apenas 28 casos de RAM.

Kane-Gill *et al.* (2012) compararam os mesmos algoritmos, entretanto, com casos que ocorreram em unidade de terapia intensiva, por meio de duas análises distintas: retrospectiva e prospectiva. A fase retrospectiva compreendeu RAM triadas em prontuários com cinco rastreadores (glicose a 50%; poliestireno de sódio, metilprednisolona, difenidramina, e fitonadiona). Já na fase prospectiva, ocorreu o acompanhamento ativo dos pacientes para permitir a detecção precoce de possíveis RAM, por meio do monitoramento de cinco parâmetros laboratoriais (concentração sérica de vancomicina, elevação sérica de ureia, concentração de quinidina, hipoglicemia e hiponatremia). Os autores verificaram boa concordância entre os algoritmos em ambas as fases. Entretanto, na etapa retrospectiva, o algoritmo de Jones apresentou menor taxa de acordo (modesta).

No presente estudo, observou-se regular taxa de acordo entre os juízes com a utilização do algoritmo de Jones (1982). O mesmo acordo foi verificado por

Macedo *et al.* (2006) e Macedo *et al.* (2003). Estes resultados podem ser explicados em função da análise de causalidade ter sido retrospectiva, ou seja, por informações relatadas em notificações espontâneas de RAM. Este tipo de abordagem limita a avaliação em virtude da elevada probabilidade de ausência de informação importante para a imputação do nexo de causalidade, as quais, geralmente não são detectadas no momento da notificação, principalmente, o desfecho clínico da RAM e eventuais tratamentos para o controle ou minimização dos sinais e sintomas. Tais informações, embora discutidas na IE, caso não constem nas notificações não implicam em limitação da intervenção proposta e sim, uma característica do método de detecção de sinais em farmacovigilância utilizado para o reconhecimento de RAM empregado no hospital estudado, ou seja, notificação voluntária. Portanto, se faz necessário o seguimento (follow up), para melhorar a qualidade dos relatos de segurança do paciente e permitir análise mais acurada da causalidade.

O algoritmo de Mashford (ou australiano) é constituído por definições das diferentes categorias de causalidade, assim como os da OMS (EDWARDS e BIRIELL, 1994) e de Blanc *et al.* (1979). Todavia, comparando-o com os demais algoritmos, é o mais restritivo na análise da causalidade, uma vez que avalia apenas as probabilidades de ocorrência “definida”, “provável” e “possível” e utiliza operadores booleanos (e/ou) para enquadrar o efeito observado na definição correta.

Tal fato justifica o porquê dos quatro juízes não identificarem qualquer RAM improvável com este instrumento, bem como a melhora na taxa de acordo entre os juízes, quando comparado com os algoritmos discutidos anteriormente. Além disso, apenas dois estudos foram identificados (MACEDO *et al.*, 2006; MACEDO *et al.*, 2003), os quais comparam a concordância na análise de causalidade de RAM obtida pelo algoritmo de Mashford (1984), conduzidos pelo mesmo grupo de investigação. Em ambos os casos, a taxa de acordo obtida foi semelhante ao presente estudo.

Ressalta-se que, por conta do baixo desempenho do juiz B, a concordância entre os múltiplos avaliadores foi prejudicada, ou seja, diminuiu. Se a avaliação deste juiz fosse retirada dos cálculos estatísticos, provavelmente o algoritmo de Mashford (1984) obteria o maior coeficiente kappa quando comparado aos demais instrumentos.

Contudo, por meio de análise qualitativa do algoritmo, este não seria o melhor instrumento a ser adotado para a análise de causalidade, em função das seguintes limitações: 1) não considera a descrição bibliográfica da RAM (expectativa de ocorrência); 2) para obter a imputação definida é necessário a reintrodução positiva (reintrodução do fármaco com o reaparecimento do evento) e/ou comprovação em exames laboratoriais e/ou que tenha ocorrido imediatamente após a aplicação; 3) não considera a suspensão do medicamento com posterior melhora do efeito; 4) não imputa o grau provável quando há tratamento instaurado para amenizar as manifestações clínicas do efeito indesejado que ocorreu pelo uso do medicamento.

Deste modo, a maior parte das classificações é “possível” e, por vezes, esta pode não retratar a melhor probabilidade da RAM. Assim, é possível conjecturar que, por meio destas limitações, é raro encontrar estudos que empregam este algoritmo na análise de causalidade de RAM. Mesmo com a característica de restringir a análise de causalidade em apenas três categorias, as quais poderia melhorar a concordância nas análises.

Os algoritmos de Emanuelli (1984) e da OMS (EDWARDS e BIRIELL, 1994) foram os que apresentaram melhor concordância entre os juízes na análise de causalidade de RAM no presente estudo, apesar de apresentem estruturas diferentes: o primeiro permite análise estruturada do caso, pois se trata de um método de chave dicotômica (sim e não) e o segundo classifica a RAM segundo o conceito dos graus de imputação definido, provável, possível e improvável.

Dentre os métodos que se utilizam de chave dicotômica (GALLAGHER *et al.*, 2011; VENULET *et al.*, 1986; EMANUELI, 1984; JONES, 1982; NARANJO *et al.* 1981; KRAMER *et al.* 1979; KARCH e LASAGNA, 1977), o algoritmo de Emanuelli (1984) é o mais simples, sendo composto por cinco questões. É o único algoritmo que leva em consideração o diagnóstico médico de RAM e a opinião do paciente em relação ao efeito observado, imputando o grau provável nestas situações. Ademais, considera como causa alternativa (fatores etiológicos que poderiam justificar o aparecimento do efeito indesejado) apenas a condição clínica do paciente. Este fato, associado à facilidade de uso, poderia justificar a melhora no acordo entre os juízes, uma vez que diminuir-se-iam as variáveis de confusão durante a análise do caso. No entanto, isto é uma limitação importante, pois medicamentos concomitantes, novas intervenções e outros problemas relacionados a medicamentos (por exemplo:

interações medicamentosas, baixa adesão a farmacoterapia), também podem explicar a ocorrência do evento. Portanto, o algoritmo pode superestimar a avaliação da causalidade. Macedo *et al.* (2006) também verificaram que o algoritmo de Emanueli foi um dos instrumentos com melhor concordância entre as categorias de causalidade, quando comparado com o algoritmo da OMS. Porém, os autores não identificaram qualquer algoritmo avaliado para ser utilizado como referência na avaliação da causalidade de RAM.

O algoritmo da OMS (EDWARDS e BIRIELL, 1994) é empregado, principalmente, nos Centros Nacionais de Farmacovigilância de países membros do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (MEYBOON *et al.* 1997). Por exemplo, em Portugal, é utilizado nas Unidades de Farmacovigilância, entidades vinculadas à agência regulatória portuguesa (Infarmed) para proceder as análises dos casos de RAM recebidos pela instituição. Além disso, foi utilizado como padrão-ouro em alguns estudos, para permitir a comparação das categorias de causalidade com diferentes algoritmos decisoriais (MACEDO *et al.*, 2006; MACEDO *et al.*, 2005; MACEDO *et al.*, 2003), na ausência de um padrão-ouro. É um instrumento que, para além de permitir a análise donexo causal, viabiliza a avaliação da qualidade do relato, por meio das categorias condicional/não classificável; não acessível/não classificável. A avaliação da qualidade do relato também é verificada com o algoritmo de Mashford (1986), quando classifica a RAM como possível na presença de dados incompletos. Portanto, é um algoritmo que também superestima casos de RAM.

Embora alguns críticos considerem o algoritmo da OMS subjetivo, tal característica não lhe é particular. Num estudo recente (BELHEKAR *et al.* 2014), foram avaliados 913 casos de RAM com o algoritmo da OMS (EDWARDS e BIRIELL, 1994) e de Naranjo *et al.* (1981), sendo observada baixa concordância entre as categorias de causalidade. Entretanto, os autores sugerem o uso do algoritmo de Naranjo *et al.* (1981), em função do baixo tempo de sua aplicação.

Todavia, este não é o único parâmetro a ser considerado na escolha de um algoritmo, devendo, também, ser analisada a confiabilidade nos resultados, bem como as limitações de cada instrumento, notadamente no contexto de utilização do medicamento (pesquisa clínica *versus* vigilância pós-comercialização). Assim, pela análise qualitativa do instrumento, bem como pela facilidade de uso e pelas

vantagens de sua utilização, sugere-se que o algoritmo de OMS é o mais apropriado para a avaliação de RAM no âmbito hospitalar, embora os dados estatísticos do presente estudo não sustentem esta conclusão, ou seja, não permitem a identificação de um algoritmo de referência.

Assim sendo, ressalta-se que coeficientes de concordâncias abaixo de bom ($k < 0,41$) regem contra a habilidade dos algoritmos em analisar a causalidade de RAM. Portanto, são métodos que não dispensam a avaliação clínica e o diagnóstico médico (MACEDO *et al.*, 2005), uma vez que há elevada discordância entre os juízes, inclusive entre especialistas. Deste modo, pelos dados do presente estudo pode-se aventar a hipótese de que a especialização profissional não é o principal fator de confusão na avaliação da causalidade, uma vez que estudantes de farmácia avaliaram os casos de RAM, sendo observados resultados semelhantes (DAVIES *et al.*, 2011; MACEDO *et al.*, 2005; MACEDO *et al.*, 2003). Tal fato corrobora que há limitações nos algoritmos, as quais diminuem a qualidade da imputação.

De acordo com Hutchinson e Lane (1986), as limitações dos algoritmos advêm da consideração de parâmetros inadequados (reprodutibilidade e validade) para avalia-los quanto à capacidade de imputação da causalidade. Por isso, os autores definiram seis critérios baseados na estrutura interna do algoritmo, os quais, segundo eles, não estão presentes na maioria dos instrumentos, que são: 1) repetitividade (juízes diferentes devem chegar ao mesmo resultado, de posse das mesmas informações); 2) deve ser explícito; 3) deve ser completo; 4) transparência; 5) deve proceder ao balanço etiológico das causas alternativas, 6) sem influência prévia na avaliação de cada fator.

Em função da análise de causalidade por algoritmos de decisão ser uma atividade clinicamente importante, principalmente em suspeitas de RAM identificadas por meio de rastreadores (KANE-GILL *et al.*, 2012), porque o seguimento pode ser realizado em tempo real, minimizando, assim, danos ao paciente e permitindo a melhora da qualidade das informações para realizar a avaliação da causalidade com maior propriedade; estudos prospectivos são necessários para verificar a habilidade dos algoritmos em avaliar a causalidade de RAM durante o serviço de farmácia clínica hospitalar.

Neste sentido, Kane-Gill *et al.* (2012) sugerem a utilização de mais de um algoritmo de decisão, já que não há um método considerado padrão-ouro na

literatura (DOHERTY, 2009), uma vez que, por meio do acompanhamento farmacoterapêutico prospectivo, os autores verificaram concordância satisfatória na imputação de RAM com diferentes algoritmos. Embora reconheçam os desafios desta prática na rotina clínica, julgam-na primordial para os eventos significantes, os quais necessitam seguimento e revisão das informações, além de ser viável para as pesquisas científicas.

Por fim, os dados do presente estudo, bem como os demonstrados na literatura, não descartam a hipótese de elaboração de um novo algoritmo de decisão, embora métodos computacionais para análise da causalidade tenham sido desenvolvidos para melhorar a comunicação em farmacovigilância. Entretanto, o uso é limitado devido ao alto custo e, também, em função de serem mais adequados para grandes bases de dados, como da OMS e da União Europeia.

Em 1981, foram estabelecidos nove pontos em reunião internacional em Morges (Suíça), os quais são considerados os mais importantes para a análise de causalidade, a saber: 1) relação temporal (o medicamento foi administrado antes da ocorrência do evento observado?); 2) o evento ocorreu no local de aplicação do medicamento?; 3) plausibilidade farmacológica entre o aparecimento do evento e o uso do medicamento (intervalo adequado?); 4) o evento ocorreu imediatamente após a utilização do medicamento (início agudo?); 5) reintrodução positiva (após a reintrodução do medicamento, o efeito reapareceu?); 6) retirada positiva (após a suspensão do medicamento, houve melhora dos sinais e sintomas?); 7) medicamentos concomitantes foram suspensos ao mesmo tempo?; 8) o paciente já havia apresentado evento semelhante com o uso do mesmo medicamento?; 9) RAM conhecida para o medicamento suspeito? (VENULET *et al.*, 1982).

Condensar todos estes critérios em uma estrutura rígida, como em um algoritmo, pode levar à perda significativa de informação e, por conseguinte, aumentar a subjetividade de análise. De acordo com Shakir e Layton (2002), os métodos utilizados para a avaliação dos sinais de segurança são inconsistentes e, alguns deles, de baixa qualidade, já que não incluem nas análises, por exemplo, interações medicamentosas e a adesão do paciente a farmacoterapia. Em outras palavras, não consideram outras causas alternativas que poderiam explicar a ocorrência do evento.

De fato, apenas o algoritmo de Venuet *et al.* (1986) considera na avaliação da causalidade a interação medicamentosa, contemplando, também, os nove pontos discutidos na reunião internacional em 1981. Os algoritmos de Gallagher *et al.* (2011), Mashford (1984), Emanuelli (1984), Jones (1982), Blanc *et al.* (1979) e Karch e Lasagna (1977) consideram como causa alternativa apenas a condição clínica do paciente. Portanto, a análise da causalidade é feita de forma incompleta.

Apenas os algoritmos de Gallagher *et al.* (2011) e de Kramer *et al.* (1979) avaliam a redução ou o aumento da dose do medicamento sobre o comportamento do efeito, bem como incluem no algoritmo a gravidade do efeito observado. Tais aspectos são importantes de constarem na análise de causalidade, uma vez que o impacto de RAM graves tanto para pacientes, estabelecimentos de saúde e setores regulatórios é maior; além do fato de ser incomum a reexposição do paciente ao fármaco suspeito de causar RAM. Portanto, se melhora a avaliação, sobretudo, das imputações definidas e prováveis.

Venuet *et al.* (1986), Naranjo *et al.* (1981), Kramer *et al.* (1979) e Blanc *et al.* (1979) incluem na avaliação da imputação o doseamento dos níveis séricos dos fármacos, exame realizado em poucas especialidades clínicas. Já Gallagher *et al.* (2011) e Mashford (1984) ampliam este critério, incluindo na análise alterações em parâmetros laboratoriais que confirmem a RAM. Esta alteração, também, permite a melhora da imputação definida e provável.

Posto isto, um algoritmo de decisão, para permitir a redução da subjetividade da análise e melhorar a imputação deve contemplar os critérios de Bradford-Hill (1965): força de associação, consistência, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, evidência experimental e analogia; bem como considerar os nove pontos principais para análise de causalidade. No entanto, deve ser de fácil e rápida aplicação, para incentivar o seu uso.

Assim, com base nestes critérios, bem como por meio da comparação dos algoritmos utilizados no presente estudo, os seguintes parâmetros são sugeridos para o desenvolvimento de um novo algoritmo:

- 1- Avaliação da expectativa de ocorrência:
 - a. Esperado;
 - b. Não esperado.
- 2- Relação temporal plausível:

- a. RAM imediata;
 - b. RAM tardia.
- 3- Suspensão do medicamento, término da terapêutica ou redução de dose:
- a. Melhora do efeito observado;
 - b. Manutenção do efeito observado;
 - c. Piora do efeito observado.
- 4- Presença de evidências objetivas que cursam a favor da RAM (por exemplo, valores de exames laboratoriais; evidência de dose-dependência; disponibilização de níveis séricos de medicamentos, histórico clínico do paciente; reação no local da aplicação).
- 5- Causas alternativas que poderiam explicar o evento:
- a. Associadas ao uso de medicamentos concomitantes (fármacos que podem causar o mesmo evento, suspensão simultânea);
 - b. Associadas ao quadro clínico do paciente (condição clínica atual, doenças não diagnosticadas, doenças de base);
 - c. Associadas a problemas relacionados ao uso de medicamentos (erros de medicação, problemas de efetividade, necessidade).
- 6- Gravidade do evento observado:
- a. Término espontâneo da manifestação do evento após a suspensão, redução de dose ou término da terapêutica;
 - b. Utilização de tratamento específico:
 - i. Curta duração (prejuízo de curta duração).
 - ii. Longa duração (prejuízo de longa duração).
- 7- Reintrodução ou aumento de dose:
- a. Reaparecimento do evento;
 - b. Piora ou exacerbação do evento.

Limitações do estudo:

Os dados do presente estudo devem ser avaliados com cautela, uma vez que a IE foi realizada em um único hospital de médio porte e o tamanho da amostra foi pequeno. Portanto, os dados não são representativos para outras instituições.

O questionário de avaliação do conhecimento, habilidade e atitude foi validado apenas com voluntários do ensino superior. Portanto, tal fato poderia implicar na dificuldade de assimilação das perguntas do questionário pelos profissionais, cujo nível de escolaridade é o ensino médio (técnicos de enfermagem, técnicos de farmácia e oficiais administrativos). Porém, como houve melhora no nível de conhecimento e habilidade em farmacovigilância destas categorias profissionais, há evidências de que a não validação não prejudicou a coleta de dados (viés de coleta).

Além disso, os resultados do impacto da IE sobre o conhecimento em farmacovigilância dos profissionais e a habilidade no preenchimento da ficha de notificação de EAM podem estar enviesados, uma vez que a avaliação dos questionários antes e após a intervenção não foi cega.

O impacto da IE sobre as atitudes na notificação de RAM também pode conter viés de análise, uma vez que a partir de novembro de 2012, o aumento nas notificações pode ser justificado pelas atividades de acreditação hospitalar e implantação dos planos de gerenciamento de risco na instituição.

Houve grande variabilidade entre os sujeitos do estudo, ou seja, foram considerados critérios de inclusão todos os profissionais da saúde do hospital. Em função de ter sido desenvolvida uma única proposta de intervenção educativa, tal fato pode ter contribuído para a baixa adesão ao estudo de algumas categorias profissionais, como por exemplo, a médica.

Ademais, na etapa do monitoramento intensivo, por se tratar de um estudo retrospectivo, a avaliação da associação causal entre o uso de medicamentos e a ocorrência de RAM foi prejudicada e os danos causados aos pacientes em decorrência de erros de medicação podem estar subestimados.

6 CONCLUSÃO

Intervenção educativa multifacetada para profissionais hospitalares promove mudança de comportamento/atitude em relação às atividades de farmacovigilância (notificação de EAM). Porém, em função do elevado índice de subnotificação de RAM, as IE devem ser realizadas periodicamente, para conscientizar e instaurar a cultura de notificação. A concordância regular entre os juízes na imputação de RAM sugere baixa habilidade dos algoritmos na avaliação da causalidade, quando realizada por estudantes de farmácia, bem como a necessidade de diagnóstico médico para a confirmação do evento.

7 REFERÊNCIAS

ALNWICK, G.M. Misdiagnosis of serotonin syndrome as fibromyalgia and the role of physical therapists. **Physical Therapy**, v. 88, n. 6, p. 757-765, 2008.

AVERY, A.J.; ANDERSON, C.; BOND, C.M.; FORTNUM, H.; GIFFORD, A.; HANNAFORD, P.C.; HAZELL, L.; KRŠKA, J.; LEE, A.J.; McLERNON, D.J.; MURPHY E.; SHAKIR, S.; WATSON, M.C. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. **Health Technology Assessment Journal**, v. 15, p. 1-234, 2011.

BÄCKSTRÖM, M.; EKMAN, E.; MJÖNDAL, T. Adverse drug reaction reporting by nurses in Sweden. **European Journal of Pharmacology**, v. 63, p. 613-618, 2007.

BÄCKSTRÖM, M.; MJÖNDAL, T.; DAHLQVIST, R. Spontaneous reporting of adverse drug reaction by nurses. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 11, p. 647-650, 2002.

BATEMAN, D.N.; SANDER, G.L.S.; RAWLINS, M.D. Attitudes to adverse drug reaction reporting in the Northern Region. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 34, p. 421-426, 1992.

BELHEKAR, M.N.; TAUR, S.R.; MUNSHI, R.P. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 46, n.1, p.117-120, 2014.

BELTON, K.J. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 52, p. 423-427, 1997.

BIAGI, C.; MONTANARO, N.; BUCCELLATO, E.; ROBERTO, G.; VACHERI, A.; MOTOLA, D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna Region). **European Journal Clinical Pharmacology**, v. 69, p. 237-244, 2013.

BLANC, S.; LEVENBERGER, P.; BERGER, J.P.; BROOKE, E.M.; SCHELLING, J.L. Judgements of trained observers on adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology Therapy**; v. 25, p. 493–498, 1979.

BRADFORD-HILL, A. The environment and disease: association or causation. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 58, p.295-30, 1965.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. **Diretrizes Nacionais para a Vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos sob Vigilância Sanitária**. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/pos_comercializacao/pos/diretrizes.htm>. Acesso em: 18 set, 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União. 11 fev. 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União. 26 jul. 2013.

CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C.; HEINECK, I. Adverse Drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, p.143-149, 2006.

CAPUCHO, H.C.; MASTROIANNI, P.C.; CUFFINI, S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 3, p. 277-283, 2008.

CLASSEN, D.C.; RESAR, R.; GROFFIN, F.; FEDERICO, F.; FRANKEL, T.; KIMMEL, N.; WHITTINGTON, J.C.; FRANKEL, A.; SEGER, A.; JAMES, B.C. Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Affairs*, v. 30, n.4, p. 1-9 , 2011.

CRAS, A.; CONSCIENCE, M.A.; RAJZBAUM, G.; LOUET, A.L.; LOPEZ, N.; TERSEN, I.; BEZIE, Y. Off-label prescribing in a French hospital. **Pharmacy World and Science**; v. 29, p. 97–100, 2007.

DAVIES, E.C.; ROWE, P.H.; JAMES, S.; NICKLESS, G.; GANGULI, A.; DANJUMA, M.; OWENS, L.; ODGERS, E.; GREEM, C.F.; MOTTRAM, D.R.; PIRMOHAMED, M. An investigation of disagreement in causality assessment of adverse drug reactions. **Pharmaceutical medicine**; v.25, n.1,p.17-24, 2011.

DE WET, C.; BOWIE, P. Screening electronic patient records to detect preventable harm: a trigger tool for primary care. *Quality in primary care*, v. 19, n. 2, p. 115–125, 2011.

DOHERTY, M.J. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. **Respiratory Medicine CME**, v.2, p. 63-67, 2009.

EDWARDS, B.; TILSON, H.H.; WEST, S.L. Defining the competencies of those conducting pharmacovigilance. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 15, p. 193–198, 2006.

EDWARDS, I.R.; BIRIPELL, C. Harmonization in pharmacovigilance. **Drug Safety**; v. 10, p. 93-102, 1994.

EDWARDS, R. An agenda for UK clinical pharmacology pharmacovigilance. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 6, p. 979–982, 2012.

ELAND, I.A.; BELTON, K.J.; VAN GROOTHEEST, A.C.; MEINERS, A.P.; RAWLINS, M.D.; STRICKER, B.H. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 48, p. 623–627, 1999.

EMANUELI, A. A simple algorithm for assessing causality of adverse reactions. Special Workshop-Industrial. *Drug Information Journal*; v. 18, p. 303–306, 1984.

EMERSON, A.; MARTIN, R.M.; TOMLIN, M.; MANN, R.D. Prospective cohort study of adverse events monitored by hospital pharmacists. Hospital Adverse Event Monitoring Study (HAEMS) Group. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**; v.10, n. 2, p.95-103, 2001.

FARCAS, A.; BOJITA, M. Adverse Drug Reactions in Clinical Practice: a Causality Assessment of a Case of Drug-Induced Pancreatitis. **The Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 18, p. 353-358, 2009.

FIGUEIRAS, A.; HERDEIRO, M.T.; POLÓNIA, J.; GESTAL-OTERO, J.J. An Educational Intervention to improve Physician Reporting of Adverse Drug Reactions.

A Cluster-Randomized Controlled Trial. **The Journal of American Medical Association**, v. 296, p.1086-1093, 2006.

FIGUEIRAS, A.; TATO, F.; FONTAÑAS, J.; GESTAL-OTERO, J.J. Influence of physicians' attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. **Med Care**, v. 37, n.8, p. 809-814, 1999.

FORSETLUND, L.; BJORNDAL, A.; RASHIDIAN, A.; JAWTVEDT, G.; O'BRIEN, M.A.; WOLF, F.; DAVIS, D.; ODGAARD-HENSEN, J.; OXMAN, A.D. Continuing Education meeting and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. **Cochrane Database Systematic Review**, v. 15, n. 2, 2009.

FORSTER, A.J.; HALIL, R.B.; TIERNEY, M.G. Pharmacist surveillance of adverse drug events. **American Journal of Health-System Pharmacy**; v. 61, p. 1466-1472, 2004.

FRANKLIN, B.D.; BIRCH, S.; SCHACHTER, M.B. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. **International Journal of Pharmacy Practice**, v. 18, p. 305–311, 2010.

GALLAGHER, R.M.; KIRKHAM, J.J.; MASON, J.R.; BIRD, K.A.; WILLIAMSON, P.R.; NUNN, A.J.; TURNER, M.A.; SMUTH, R.L.; PIRMOHAMED, M. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. **PLoS One**, v.6, n.12, p. e28096, 2011.

GARCÍA-CORTÉS, M.; LUCENA, M.I.; PACHKORIA, K.; BORRAZ, Y.; HIDALGO, R.; ANDRADE, R.J.; SPANISH GROUP FOR THE STUDY OF DRUG-INDUCED LIVER DISEASE. Evaluation of Naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 27, n. 9, p. 780-789, 2008.

GERRITSEN, R.; FADDEGON, H.; DIJKER, F.; GROOTHEEST, K.; PUIJENBROEK, E. Effectiveness of pharmacovigilance training of general practitioners: a retrospective cohort study in the Netherlands comparing two methods. **Drug Safety**, v. 34, p. 755-762, 2011.

GIORDANI, F.; ROZENFELD, S.; OLIVEIRA, D.F.M.; VERSA, G.L.G.S.; TERCENCOP, J.S.; CALDEIRA, L.F.; ANDRADE, L.C.G. Surveillance of adverse drug

events in hospitals: implementation and performance of triggers. **Revista Brasileira de Epidemiologia**; v. 15, n. 3, p. 455-67, 2012.

GONZALEZ-GONZALEZ, C.; LOPEZ-GONZALEZ, E.; HERDEIRO, M.T.; FIGUEIRAS, A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Safety*, v. 36, n. 5, p. 317-328, 2013.

GORDIS, L, Assessing the validity and reliability of diagnostic and screening tests. In GORDIS, L.W.B. (ed.). **Epidemiology**. Saunders Company: Philadelphia: Elsevier, 2000.

GREEN, C.F.; MOTTRAM, D.R.; ROWE, P.H.; PIRMOHAMED, M. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 51, p. 81-86, 2001.

GRUPTA, P.; UDUPA, A. Adverse Drug Reaction Reporting and Pharmacovigilance: Knowledge, Attitudes and Perceptions amongst Resident Doctors. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 3, p. 1064-1069, 2011.

GUADAGNOLI, E.; CUNNINGHAM, S. The effects of nonresponse and late response on a survey of physician attitudes. **Evaluation & the Health Professions**, v. 12, n. 3, p. 318-328, 1989.

GUEDES, R. Minocycline-induced lupus in adolescents: clinical implications for physical therapists. **Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy**, v. 37, n. 2, p. 65-71, 2007,

HANAFI, S.; TORKAMANDI, H.; HAYATSHAHI, A.; GHOLAMI, K.; SHAHMIRZADI, N.A.; JAVADI, M.R. An educational intervention to improve nurse's knowledge, attitude and practice toward reporting adverse drug reaction. **Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research**, v. 19, n. 1, p. 101-106, 2014.

HAZELL, L.; SHAKIR, S.A.W. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Safety*, v. 29, n. 5, p. 385-396, 2006.

HERDEIRO, M.T.; FIGUEIRAS, A.; POLÓNIA, J.; GESTAL-OTERO, J.J. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting. A case-control study in Portugal. **Drug Safety**, v. 29, n. 4; p. 331-340, 2006.

HERDEIRO, M.T.; FIGUEIRAS, A.; POLÓNIA, J.; GESTAL-OTERO, J.J. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. **Drug Safety**, v. 28, n. 9, p. 825-833, 2005.

HERDEIRO, M.T.; POLÓNIA, J.; GESTAL-OTERO, J.J.; FIGUEIRAS, A. Improving the reporting of adverse drug reactions. A cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. **Drug Safety**, v.32, p. 335-344, 2008.

HERDEIRO, M.T.; RIBEIRO-VAZ, I.; FERREIRA, M.; POLÓNIA J.; FALCÃO, A.; FIGUEIRAS, A. Workshop and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting: a cluster randomized trial in Portugal. **Drug Safety**, v.35, n. 8, p. 655-665, 2012.

HUTCHINSON, T.A.; LANE D.A. Assessing causes for causality assessment of suspected adverse drug reactions. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 42, p. 15-16, 1989.

IBGE. Estatísticas da Saúde Assistência Médico-Sanitária 2009. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Diretoria de Pesquisas Coordenação de População e Indicadores Sociais, Rio de Janeiro, 2010.

INMAN, W.H.W. Assessment drug safety problems. In: M.; SHIGMATSU, I. (eds). *Epidemiological issues in reported drug-induced illnesses*. Honolulu, Ontario: McMaster University Library Press, p.17-24, 1976.

JONES, J.K. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counselling and reporting. **Family and Community Health**; v.5, p. 58–67, 1982.

KANE-GILL, S.L.; DEVLIN, J.W. Adverse drug event reporting in the intensive care unit: a survey of current practices. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 40, p. 1267-1273, 2006.

KANE-GILL, S.L.; FORSBERG, E.A.; VERRICO, M.M.; HANDLER, S.M. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting: a retrospective and prospective evaluation of ADRS. **Drug Safety**, v. 35, n.8, p. 645-653, 2012.

KANE-GILL, S.L.; KIRISCI, L.; PATHARK, D.S. Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reactions in the intensive care unit? **Annals of Pharmacotherapy**, v. 39, n.11, p. 1823-1827, 2005.

KARCH, F.E.; LASAGNA, L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology Therapy**; v. 21, p. 247–254, 1977.

KNEZEVIC, M.; BIVOLAREVIC, I.C.; PERIC, T.S.; JANKOVIC, S.M. Using Facebook to increase spontaneous reporting of adverse drug reactions. **Drug Safety**, v. 34, p. 351 -352, 2011.

KRAMER, M.S.; LEVENTHAL, J.M.; HUTCHINSON, T.A.; FEINSTEIN, A.R. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description and instructions for use. **The Journal of American Medical Association**; v. 242, p. 623–632, 1979.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **BIOMETRICS**; v. 33, p.159-174, 1977.

LEAPE, L.L.; CULLEN, D.J.; CLAPP, M.D.; BURDICK, E.; DEMONACO, H.J.; ERICKSON, J.I.; BATES, D.W. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. **JAMA**; v. 282, n. 3, p. 267-270, 1999.

LINDQUIST, M. Data quality management in pharmacovigilance. **Drug Safety**, v. 27, n.12, p.657-670, 2004.

LOBO, M.G.; PINHEIRO, S.M.; CASTRO, J.G.; MOMENTÉ, V.G.; PRANCHEVICIUS, M.C. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. **BMC Pharmacology and Toxicology**; v.14, p. 5, 2013.

LÓPEZ-GONZÁLES, E.; HERDEIRO, M.T.; FIGUEIRAS, A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. **Drug Safety**; v. 32, n. 1, p. 19-31, 2009.

MACEDO, A.F.; MARQUES, F.B.; RIBEIRO, C.F.; TEIXEIRA, F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel,

according to different levels of imputability. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**; v. 28, p. 137–143, 2003.

MACEDO, A.F.; MARQUES, F.B.; RIBEIRO, C.T.; TEIXIERA, F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v.14, p. 885–890, 2005.

MACEDO, A.F.; MARQUES, F.B.; RIBEIRO, C.F. Can decisional algorithms replace global introspection in the individual causality assessment of spontaneously reported ADRs? **Drug Safety**, v. 28, n.8, p. 697-702, 2006.

MASHFORD, M.L. The Australian method of drug-event assessment. **Drug Information Journal**; v.18, p. 271–273, 1984.

MASTROIANNI, P.C.; VARALLO, F.R.; BARG, M.S.; NOTO, A.N.; GALDURÓZ, J.C.F. Contribuição do uso de medicamentos para internação hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, p. 163- 170, 2009.

MASTROIANNI, P.C.; VARALLO.F.R. (Org.). **Farmacovigilância para a promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013, 184 p.

MCGETTIGAN, P.; GOLDEN, J.; CONROY, R. M.; ARTHUR, N.; FEELY, J. Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 44, p. 98-100, 1997.

MEYBOOM, R.H.; HEKSTER, Y.A.; EGBERTS, A.C.; GRIBNAU, F.W.; EDWARDS, Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. **Drug Safety**, v. 17, n. 6, p. 374-389, 1997.

MEYBOOM, R.H.B.; EGBERTS, A.C.G. Comparing therapeutic benefit and risk. **Thérapie**, v. 54 (1), p. 29-34, 1999.

MICHEL, D.J.; KNODEL, L.C. Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 43, n. 7, p. 1709-1714, 1986.

MOORE, N.; LECOINTRE, D.; NOBLET, C.; MABLE, M.. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, p. 301-8, 1998.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELIERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANECEK, E.; DOMECCQ, C.; GREENBLATT, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 30, p. 239-245, 1981.

NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCCMERP). **Index for categorizing medication errors** (2001). Disponível em: < <http://www.nccmerp.org/medErrorCatIndex.html>>. Acesso em: 03 ago 2011.

NICHOLS, V.; THÉRIAULT-DUHÉ, I.; TOUZIN, J.; DELISLE, J.F.; LEBEL, D.; BUSSIÈRES, J.F.; BAILEY, B.; COLLIN, J. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance. A qualitative study conducted in Canada. **Drug Safety**, v.32, p. 579-590, 2009.

NOBLAT, A.C.B.; NOBLAT, L.A.C.B.; TOLEDO, L.A.J.; MOURASANTOS, P.; OLIVEIRA, G.O.; TANAJURA, G.M.; SPINOLA, S.U.; ALMEIDA, J.R.M. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.57, n. 2, p.42-45, 2010.

NUNES, A.M.C.N. Conceitos básicos de farmacovigilância. In. CASTRO, L.L.C.; PERSANO, S.; CYMROT, R. (Eds) *et al.* **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. São Paulo: AG Gráfica e Editora Ltda, 2000, p. 117-118.

NWULU, U.; NIRANTHARAKUMAR, K.; ODESANYA, R.; MCDOWELL, S.E.; COLEMAN, J.J. Improvement in the detection of adverse drug events by the use of electronic health and prescription records: An evaluation of two trigger tools. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, p. 255–259, 2013.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPS). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D. C.: OPS, © 2011. (**Red PARF Documento Técnico No. 5**). 78 pág.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPS). Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta. IVAMA, A.M.; NOBLAT, L.; DE CASTRO, M.S.; OLIVEIRA, N.V.B.V.; JARAMILLO, N.M.; RECH, N.. Brasília: **Organização Panamericana de Saúde**, 2002.

OSHIKOYA, K. A.; AWOBUSUYI, J. O. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. **BMC Clinical Pharmacology**, v. 9, p. 1-8, 2009.

PAGOTTO, C.; VARALLO, F.R.; MASTROIANNI, P.C. Impact of educational interventions on adverse drug events reporting. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, *no prelo*, 2013.

PAL, S.N.; DUNCOMBE, C.; FALZON, D.; OLSSON, S. WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems. **Drug Safety**, v. 36, p. 75–81, 2013.

PASSIER, A.; NAPEL, M. T.; GROOTHEEST, K. V.; PUIJENBROEK, E. V. Reporting of Adverse Drug Reactions by General Practitioners: A Questionnaire-Based Study in the Netherlands. **Drug Safety**, v. 32, p. 851-858, 2009.

PEDRÓS, C.; VALLANO, A.; CEREZA, G.; MENDONZA-ARAN, G.; AGUSTÍ, A.; AGUILERA, C.; DANÉS, I.; VIDAL, X.; ARNAU, J.M. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians. A Time Series Analysis in Spain. **Drug Safety**, v. 32, p. 77-83, 2009.

PFÄFFENBACH, G.; CARVALHO, O.M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da internação hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, p. 237-241, 2002.

PINHEIRO, H.C.G.; PEPE, V.L.E. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino do Ceará-Brasil, 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, p. 57-64, 2011.

PRIMO, L.P.; CAPUCHO, H.C. Intervenções educativas para estímulo as notificações voluntárias em um hospital de ensino da rede sentinela. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.2, p. 26-30, 2011.

REASON, J. Human error: models and management. **British Medical Journal**, v. 320, p. 768-770, 2000.

RIBEIRO-VAZ, I.; HERDEIRO, M.T.; POLÓNIA, J.; FIGUEIRAS, A. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n.1, p. 129-135, 2011.

RICHE, D.M.; CLEARY, J.D.; KING, S.T. medication-induced adverse effects: important concepts for the hand therapist. **Journal of Hand Therapy**; v. 23, n. 2, p. 230-236, 2010.

ROLFES, L.; WILKES, S.; VAN HUNSEL, F.; VAN PUIJENBROEK, E.; VAN GROOTHEEST, K. Important information regarding reporting of adverse drug reactions: a qualitative study. **International Journal of Pharmacy Practice**, 2013.

ROMEU, G.A.; TÁVORA, M.R.F.; COSTA, A.K.M.; SOUZA, M.O.B.; GONDIM, A.P.S. Notificação de Reações Adversas em um Hospital Sentinela de Fortaleza – Ceará. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 1, n. 2, p. 5-9, 2011.

ROQUE, K.E.; MELO, E.C.P. Adjustment of evaluation criteria of adverse drug events for use in a public hospital in the State of Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**; v. 13, n.4; p. 607-619, 2010.

ROZICH, J.D.; HARADEN, C.R.; RESAR, R.K. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Quality & Safety in Health Care**, v. 12, p. 194–200, 2003.

ROZENFELD, S.; CHAVES, S.M.C.; REIS, L.G.C.; MARTINS, M.; TRAVASSOS, C.; MENDES, W.; ESTEVES, D.P.; D'CESAR, F.G.; ALMEIDA, R.L.V.; OLIVEIRA, S.S.; SILVA, C.M.F.P.; MASSAFERA, R.C. Efeitos adversos a medicamentos em hospital público: estudo piloto. **Revista de Saúde Pública**, v.43, p. 887-890, 2009.

SHAKIR, S.A.W.; LAYTON, D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. **Drug Safety**, v. 25, n. 6, p. 467-471, 2002.

SHARKEY, C.C.; ALESSANDRO-BATTAGLIA, R.; MATUSZEWSKI, J.; PEKER, S.; LOVLY, R.M. A seven-step approach to improving ADR-reporting rates at a department of veterans affairs medical center. *Pharmacology & Therapeutics*; 24, n. 7, p.327–331, 1999.

SMITH, M.P.; WEBLEY, S. D. Pharmacovigilance teaching in UK undergraduate pharmacy programmes. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 22, p. 223–228, 2013.

SOUZA, N.R.; DIAS, M.F.; FIGUEIREDO, P.; LACERDA, E.; BARRA, J.B.; DA COSTA, J.J.; et al. Farmacovigilância e Regulação do Mercado de Medicamentos. **II Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária. I Simpósio Panamericano de Vigilância Sanitária - SIMBRAVISA**. Caldas Novas, 21 a 24 de novembro 2004. Disponível em:<
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/47f1108041c82ab0b700f7255d42da10/poster_nair_ramos_de_souza_ufarm.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 01 mar. 2011.

SU, C.; JI, H.; SU, Y. Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 19, p. 217-222, 2010.

THÉOPHILE, H.; ANDRÉ, M.; MIREMONT-SALAMÉ, G.; ARIMONE, Y.; BÉGAUD, B. Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation of routine pharmacovigilance case reports using consensual expert judgments as reference. **Drug Safety**, v. 36, p.1033–1044, 2013.

VAN GROOTHEEST, A.C.; JONG-VAN DEN BERG, L.T.W. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. **Research in social and administrative pharmacy**; v. 1, p. 126-133, 2005.

VAN GROOTHEEST, A.C.; VAN PUIJENBROEK, E.P.; JONG-VAN DEN BERG, L.T.W. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 11, p. 205–210, 2002.

VAN HUNSEL, F.; PASSIER, A.; VAN GROOTHEESST, K. Patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 5, p558–564, 2009.

VARALLO, F.R.; Lima, M.F.R; GALDUROZ, J.C.F. ; MASTROIANNI, P.C. Drug Reaction as cause of hospital admission of elderly people: a pilot study. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 30, p. 347-353, 2011.

VARALLO, F.R.; PLANETA, C.S.; MASTROIANNI, P.C. Hospitalizações por Reações Adversas a Medicamentos: a importância da farmacovigilância para detecção dos fármacos envolvidos, dos fatores de risco e dos resultados clínicos negativos à saúde do paciente. **Perspectiva**, v. 11, p. 50-59, 2010.

VARALLO, F.R.; ABJAUDE, S.A.R.; GUIMARÃES, O.P.; MASTROIANNI, P.C. Causas del subregistro de los eventos adversos de medicamentos por los profesionales de la salud. *Revista da Escola de Enfermagem da USP, no prelo*, 2014a.

VARALLO, F.R.; OLIVEIRA, F.M.; MASTROIANNI, P.C. Safety assessment of essential medicines for elderly people: a bibliographic survey. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, no prelo*, 2014b.

VENULET, J.; CIUCCI, A.; BERNEKER, G.C. Updating of a method for causality assessment of adverse drug reactions. **International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology**; v. 24, p. 559–568, 1986.

VENULET, J.; BERNEKER, G.C.; CIUCCI, A.G. (Ed). **Assessing causes of adverse drug reactions**. London: Academic press, 1982. 233 pag.

VESSAL, G.; MARDANI, Z.; MOLLAI, M. Knowledge, attitudes, and perceptions of pharmacists to adverse drug reaction reporting in Iran. **Pharmacy World & Science**, v. 31, p. 183–187, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International drug monitoring: **Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre.** Uppsala: UMC, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The importance of pharmacovigilance- Safety Monitoring of Medical Products.** Geneva: WHO, 2002.

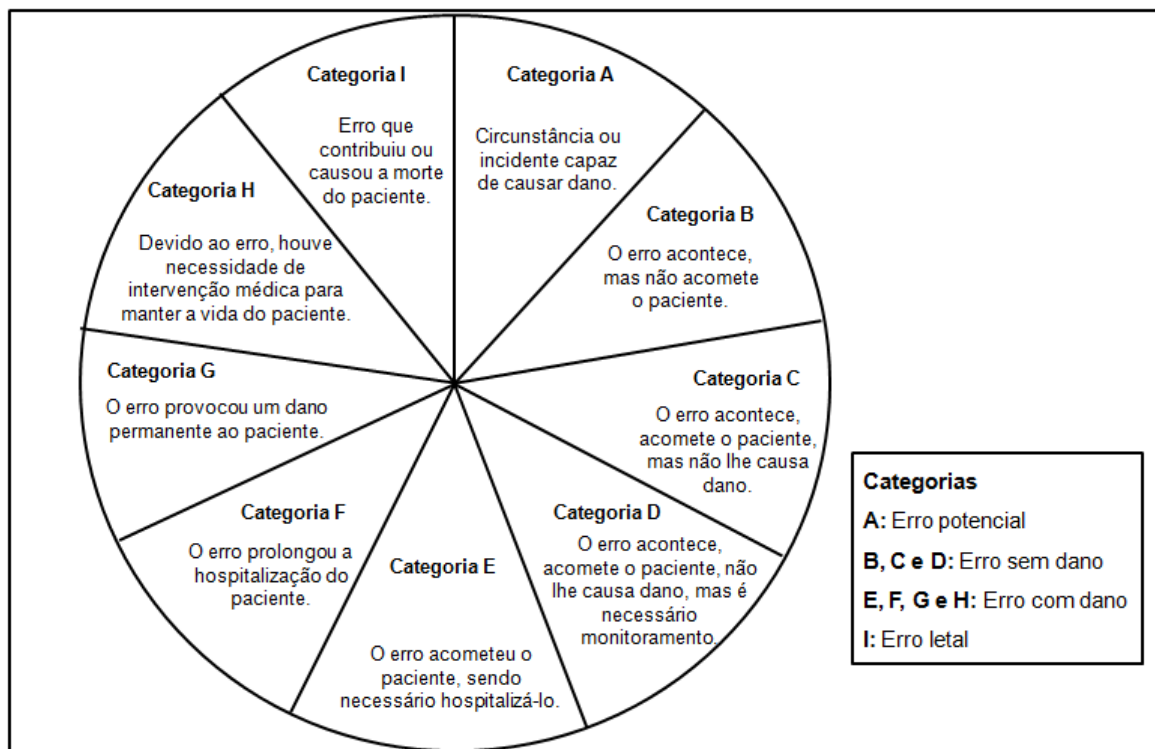
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Uppsala Monitoring centre. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.** Disponível em: <<http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>>. Acesso em: 18 set, 2009.

ZWARENSTEIN, M.; GOLDMAN, J.; REEVES, S. Interprofessional collaboration: effects of practice based interventions on professional practice and health outcomes. **Cochrane Database Systematic Review**, n. 3, p.CD000072, 2009.

ANEXOS

ANEXO A

Índice do National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) para caracterização dos erros de medicação



ANEXO B

Algoritmo de Karch e Lasagna (1977)

Intervalo adequado entre o uso do medicamento e a RAM?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Reação conhecida?	-	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A reação pode ser explicada por quadro clínico ou outras terapias não medicamentosas?	-	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Suspendeu-se o medicamento?	-	-	-	-	-	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Melhorou ao suspender o medicamento?	-	-	-	-	-	-	Não	Sim	Sim	Sim
Houve reexposição?	-	-	-	-	-	-	-	Não	Sim	Sim
Reaparecimento após a reexposição?	-	-	-	Sim	Não	-	-	-	Não	Sim
DEFINIDA										X
PROVÁVEL				X		X		X		
POSSÍVEL					X				X	
CONDICIONAL			X							
NÃO RELACIONADA	X	X					X			

ANEXO C

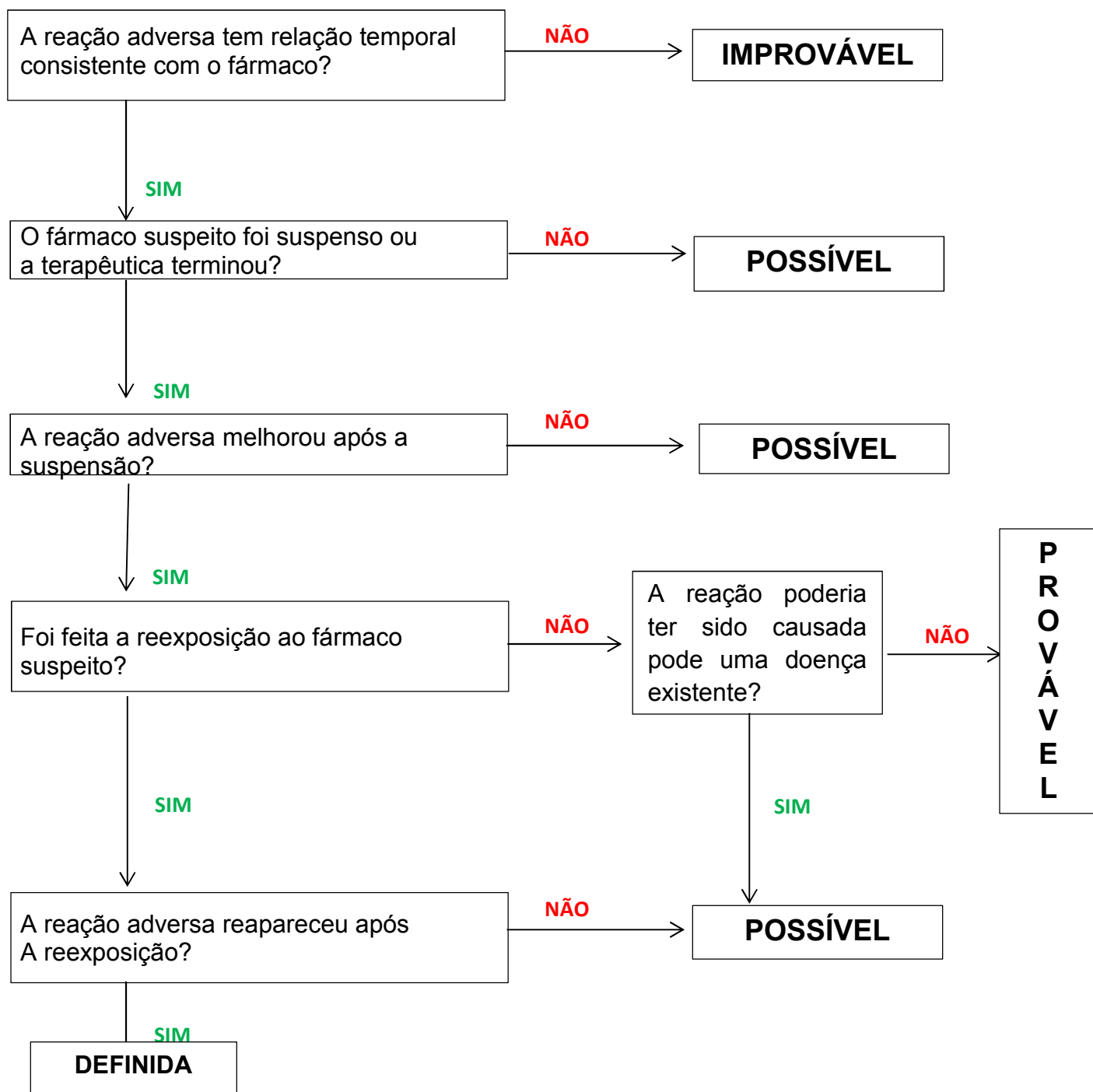
Escala de Probabilidade de Reação Adversa a Medicamentos, desenvolvida por Naranjo *et al.* (1981)

Questões	Sim	Não	Desconhecida	Pontuação
1-Há documentação anterior conclusiva sobre a RAM?	+1	0	0	
2-O efeito adverso apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0	
3-Os efeitos adversos são amenizados quando o uso do fármaco é descontinuado ou quando é administrado um antagonista específico?	+1	0	0	
4-O efeito reaparece quando o fármaco é re-administrado?	+2	-1	0	
5-Há causas alternativas (além do fármaco) que poderiam ter causado a reação?	-1	+2	0	
6-A reação aparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0	
7-O fármaco foi detectado no sangue em concentrações conhecidas como tóxicas?	+1	0	0	
8-A reação é mais grave quando se aumenta a concentração do fármaco ou menos severa quando se diminui a concentração?	+1	0	0	
9-O paciente teve reação similar quando o mesmo fármaco ou outro similar foi administrado anteriormente?	+1	0	0	
10-O evento foi confirmado por uma evidência objetiva?	+1	0	0	
Total				

Categoria de Causalidade	Pontuação
Definida	≥ 9
Provável	entre 5 e 8
Possível	entre 1 e 4
Improvável	≤ 0

ANEXO D

Algoritmo de Jones (1982)



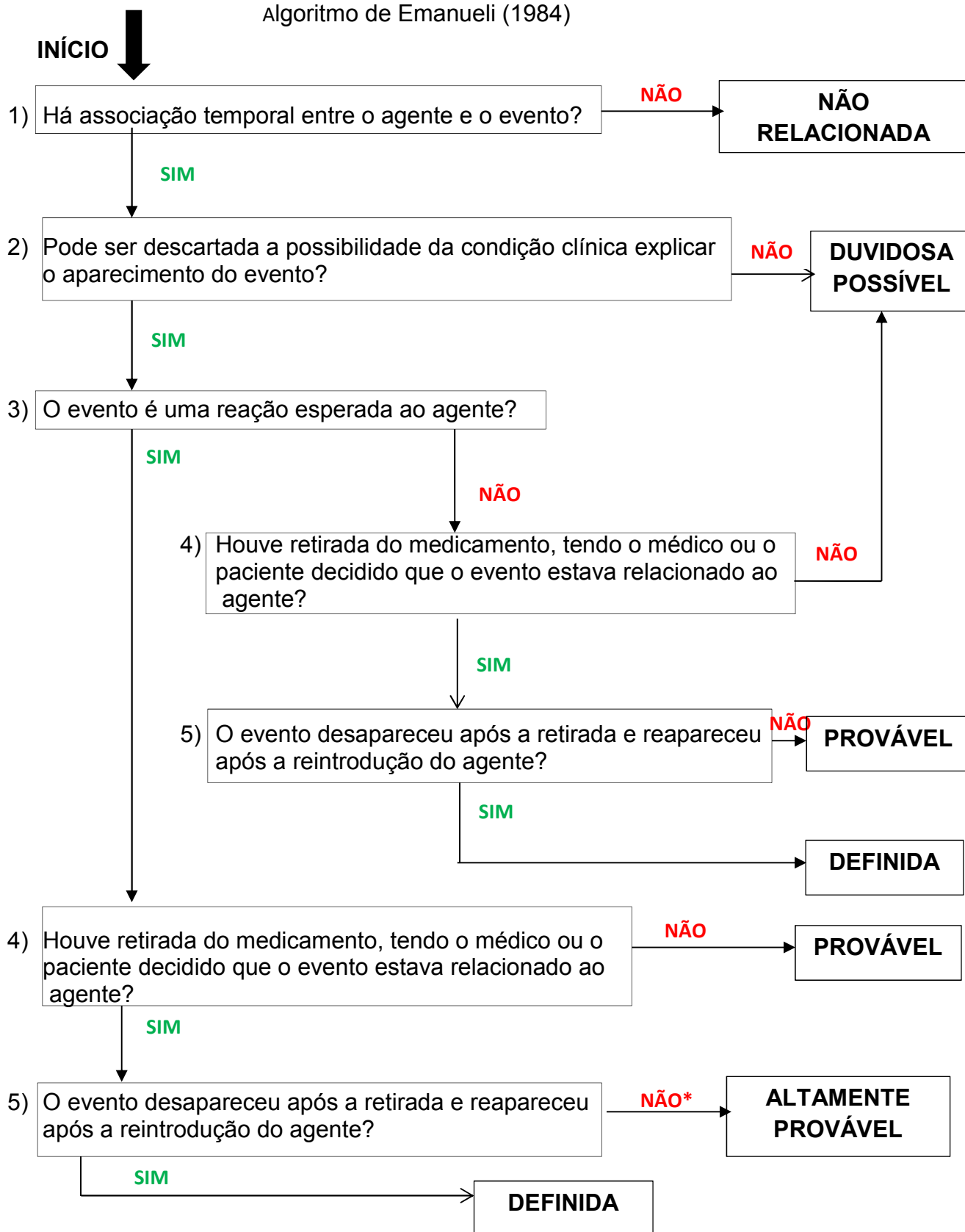
Notas :

1 - Fazer uma avaliação de causalidade para cada fármaco suspeito.

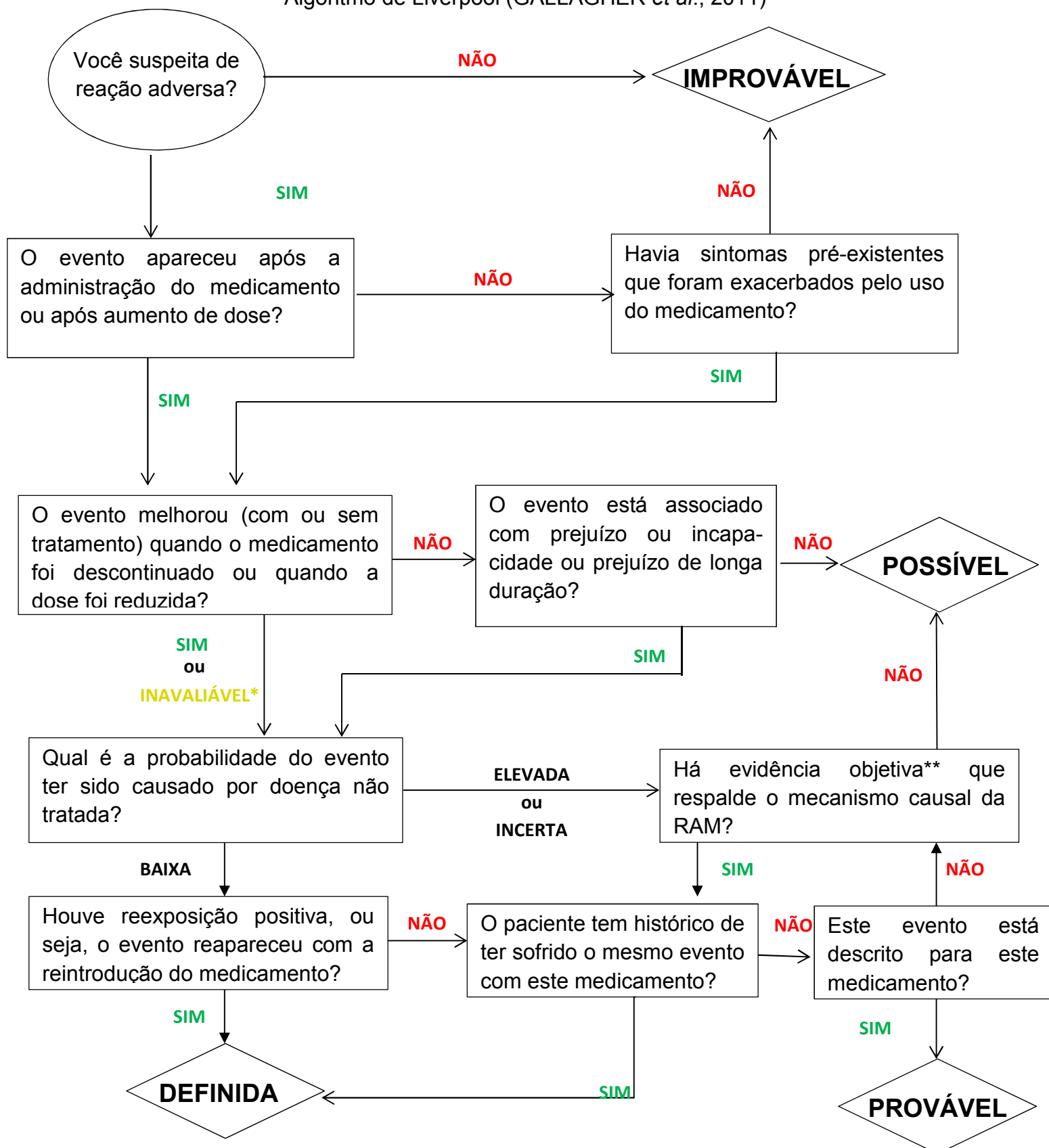
2 - Se mais de um fármaco foi suspenso ou reintroduzido simultaneamente, o grau de probabilidade a atribuído só pode ser Possível ou inferior para todos os fármacos.

ANEXO E

Algoritmo de Emanuelli (1984)



ANEXO F

Algoritmo de Liverpool (GALLAGHER *et al.*, 2011)

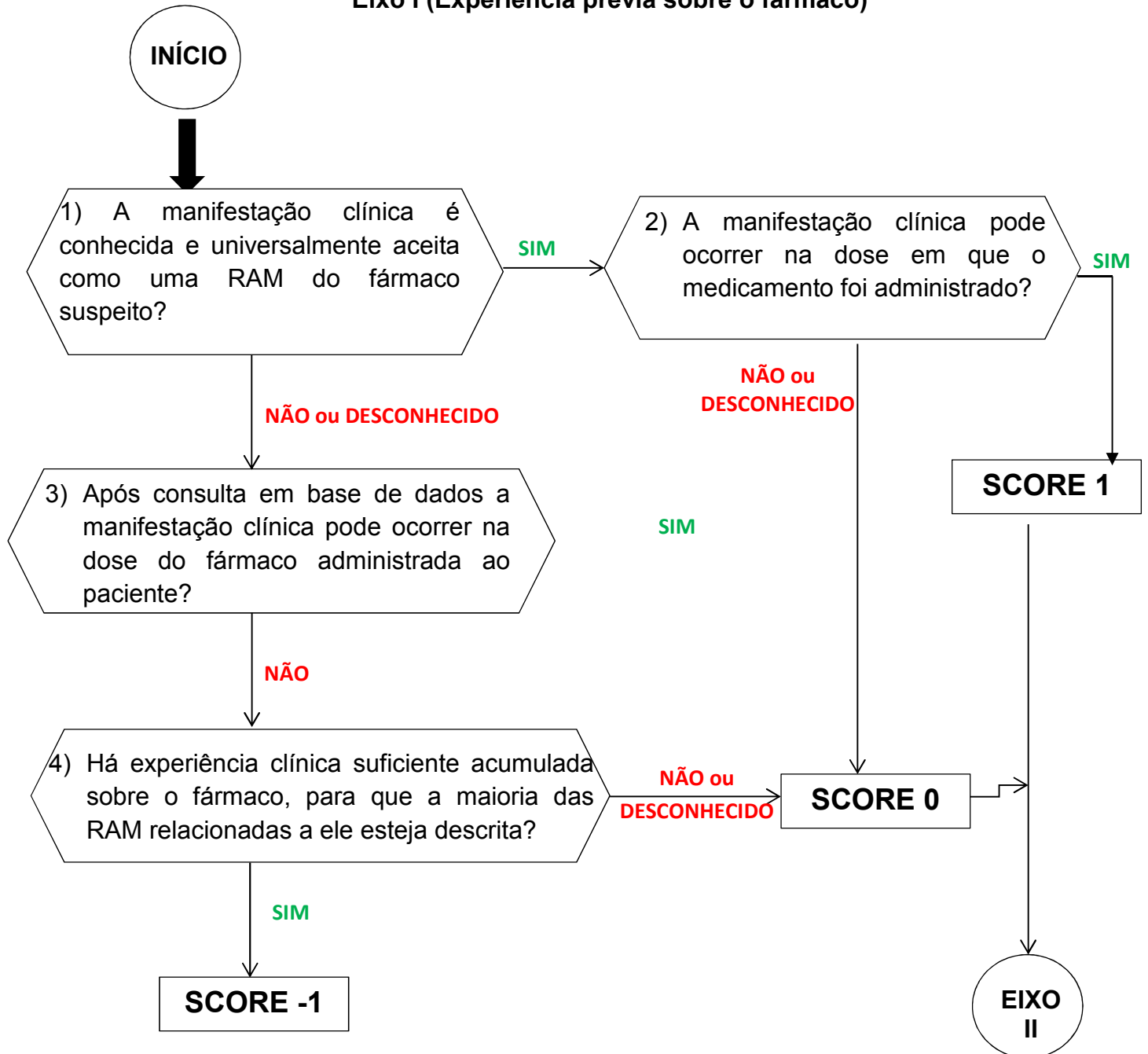
* * **Inavaliável** se refere às situações em que o medicamento é administrado em apenas uma única ocasião (p.ex. vacina); pacientes que recebem terapia intermitente (quimioterapia) ou tratamentos que não podem ser interrompidos (imunossupressores).

**Exemplos de evidências objetivas: exames laboratoriais positivos do mecanismo de relação causal da RAM (não apenas os que confirmam a RAM), níveis subterapêuticos, evidência de relação dose-dependente com a toxicidade observada no paciente.

ANEXO G

Algoritmo de Kramer *et al.* (1979)

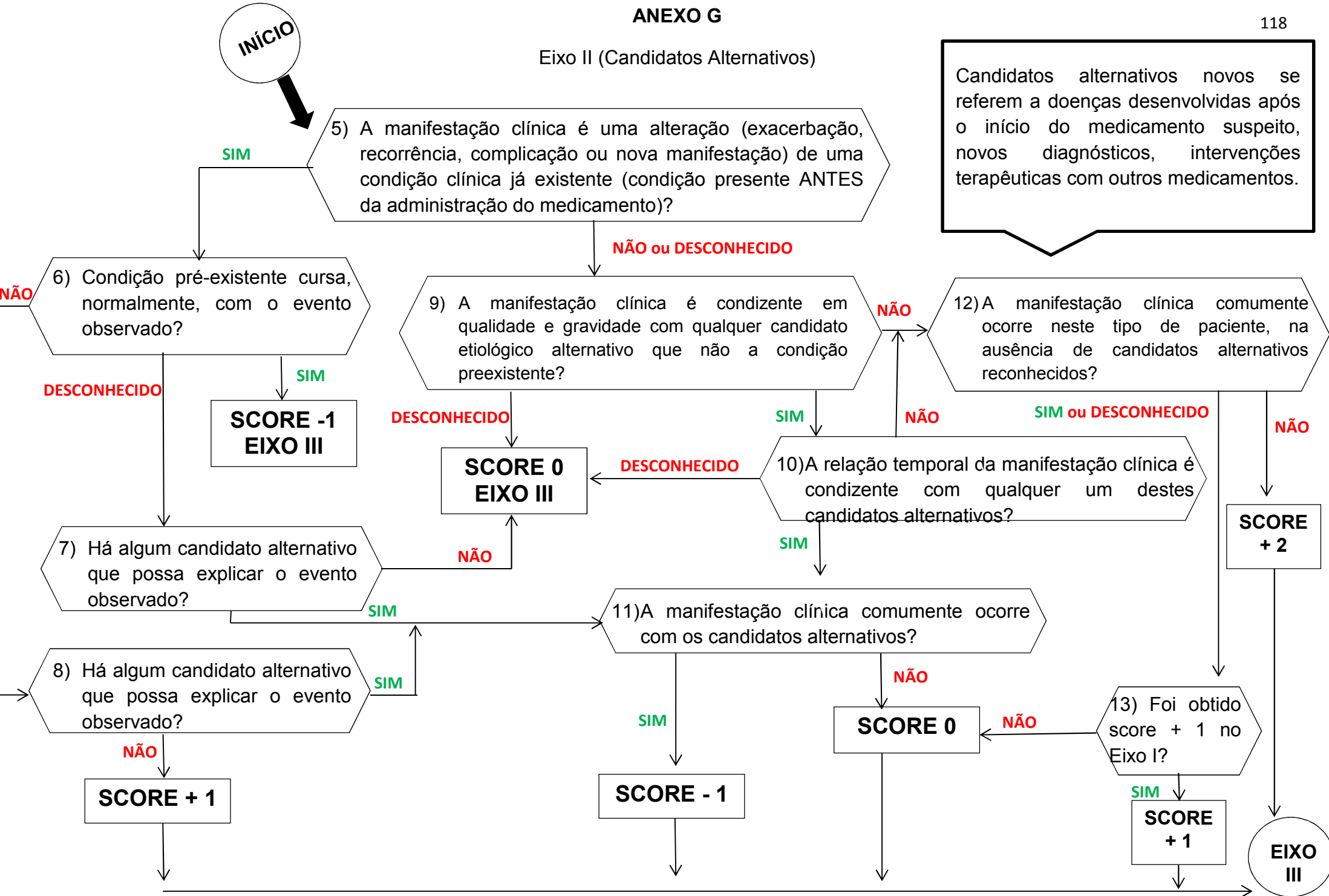
Eixo I (Experiência prévia sobre o fármaco)



Categoria	Pontuação
Definida	+7 +6
Provável	+5 +4
Possível	+3 +2 +1 0
Improvável	< 0

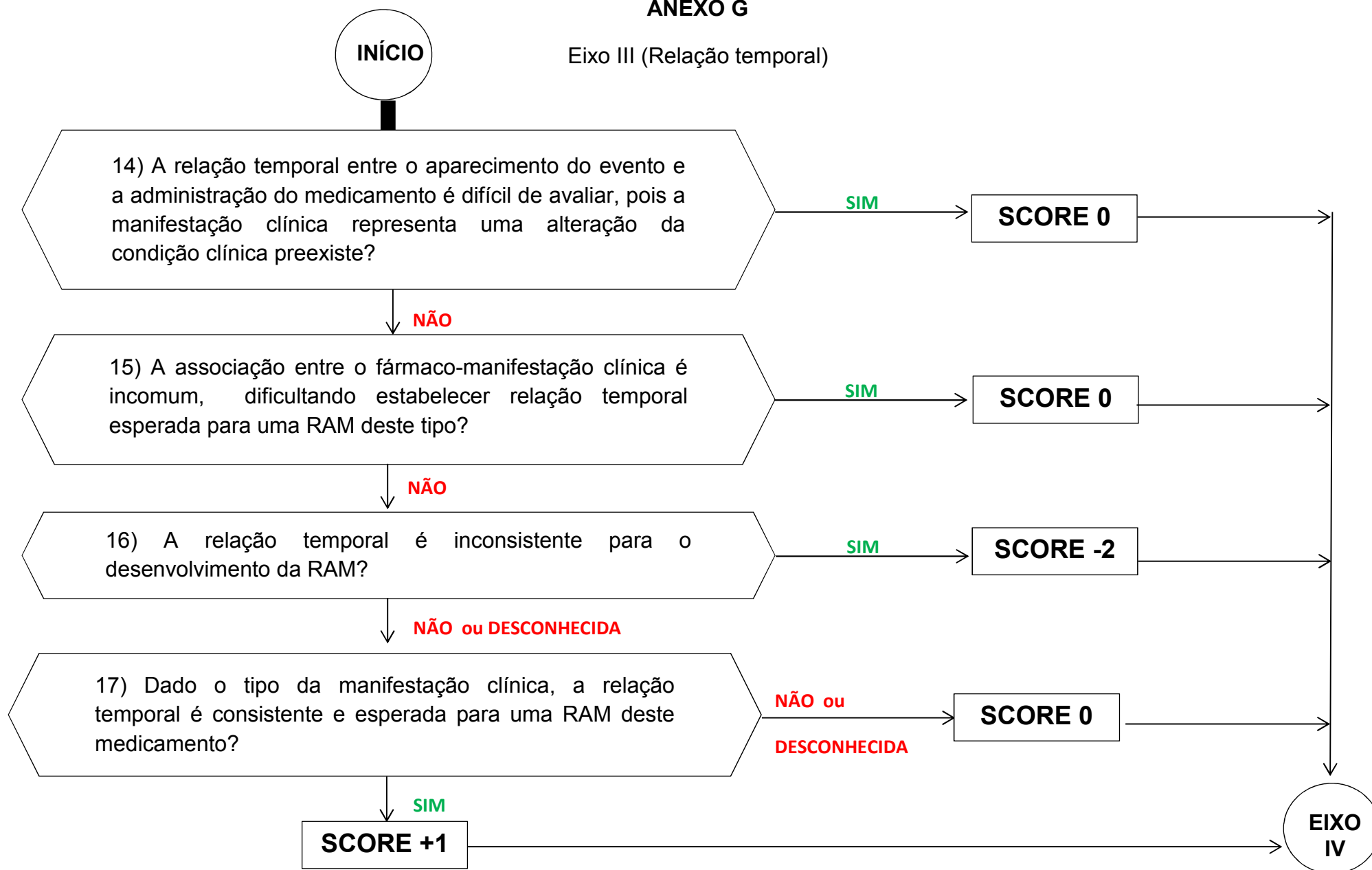
Eixo II (Candidatos Alternativos)

Candidatos alternativos novos se referem a doenças desenvolvidas após o início do medicamento suspeito, novos diagnósticos, intervenções terapêuticas com outros medicamentos.

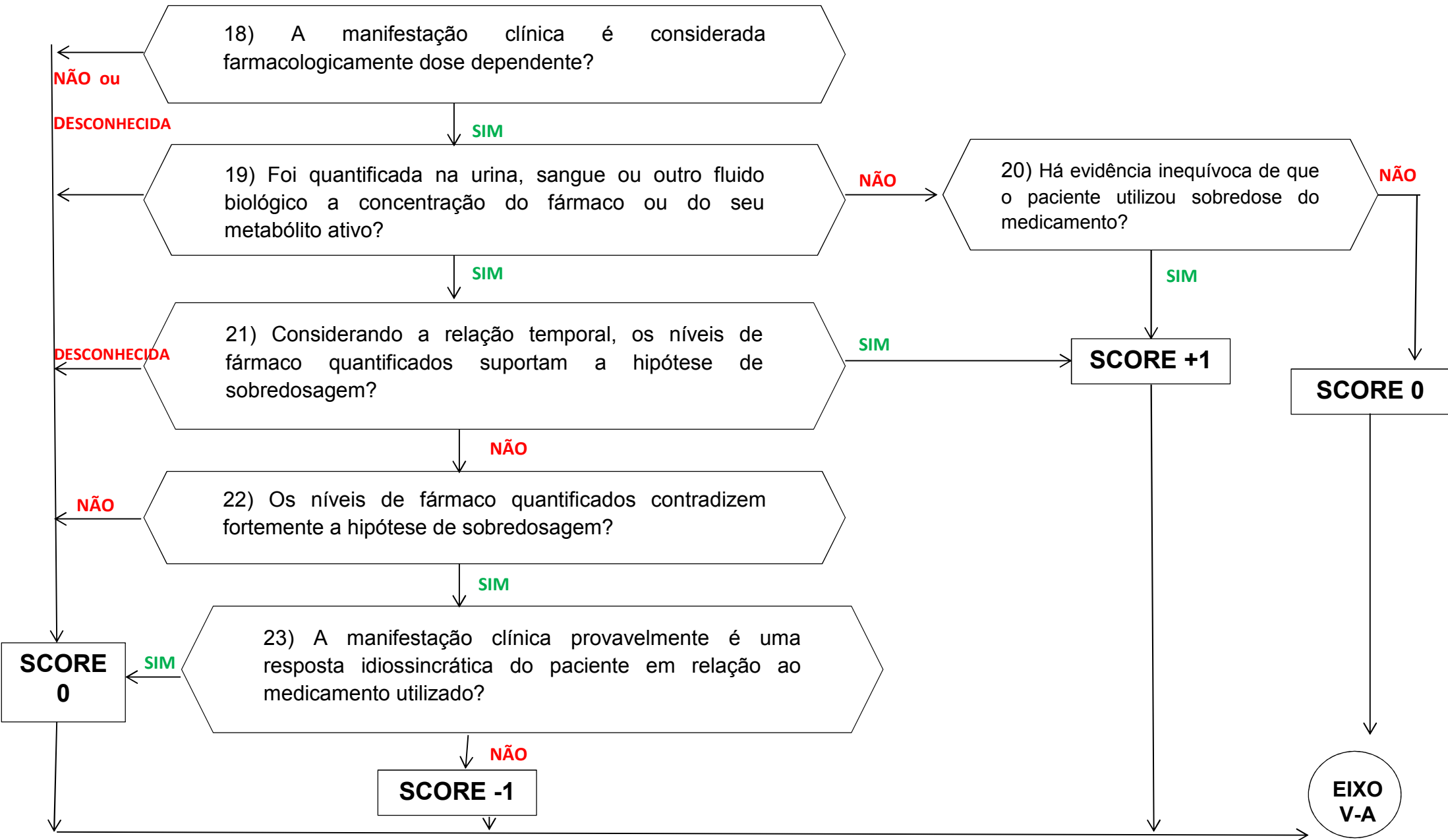


ANEXO G

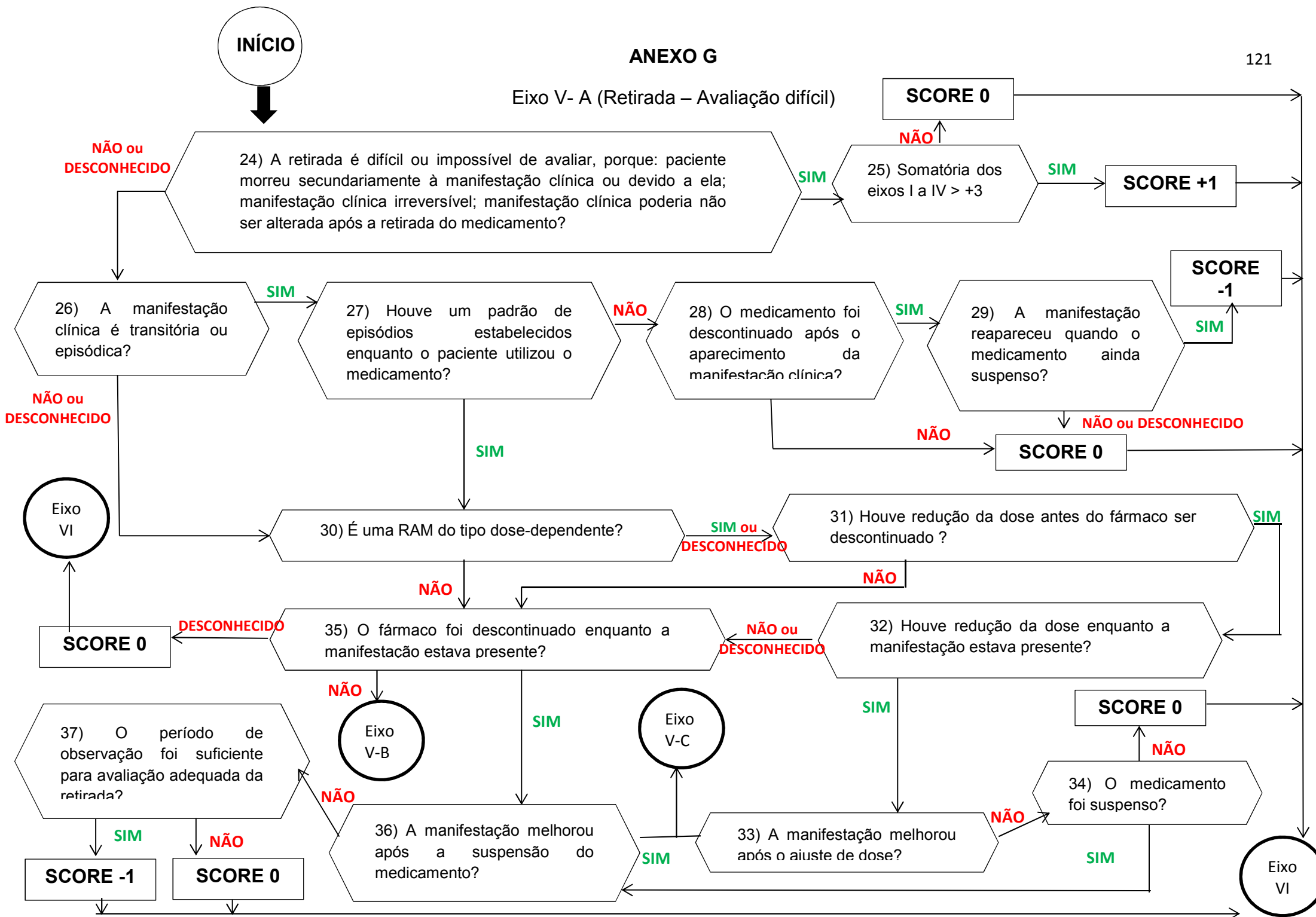
Eixo III (Relação temporal)



Eixo IV (Níveis séricos do fármaco e sobredosagem)

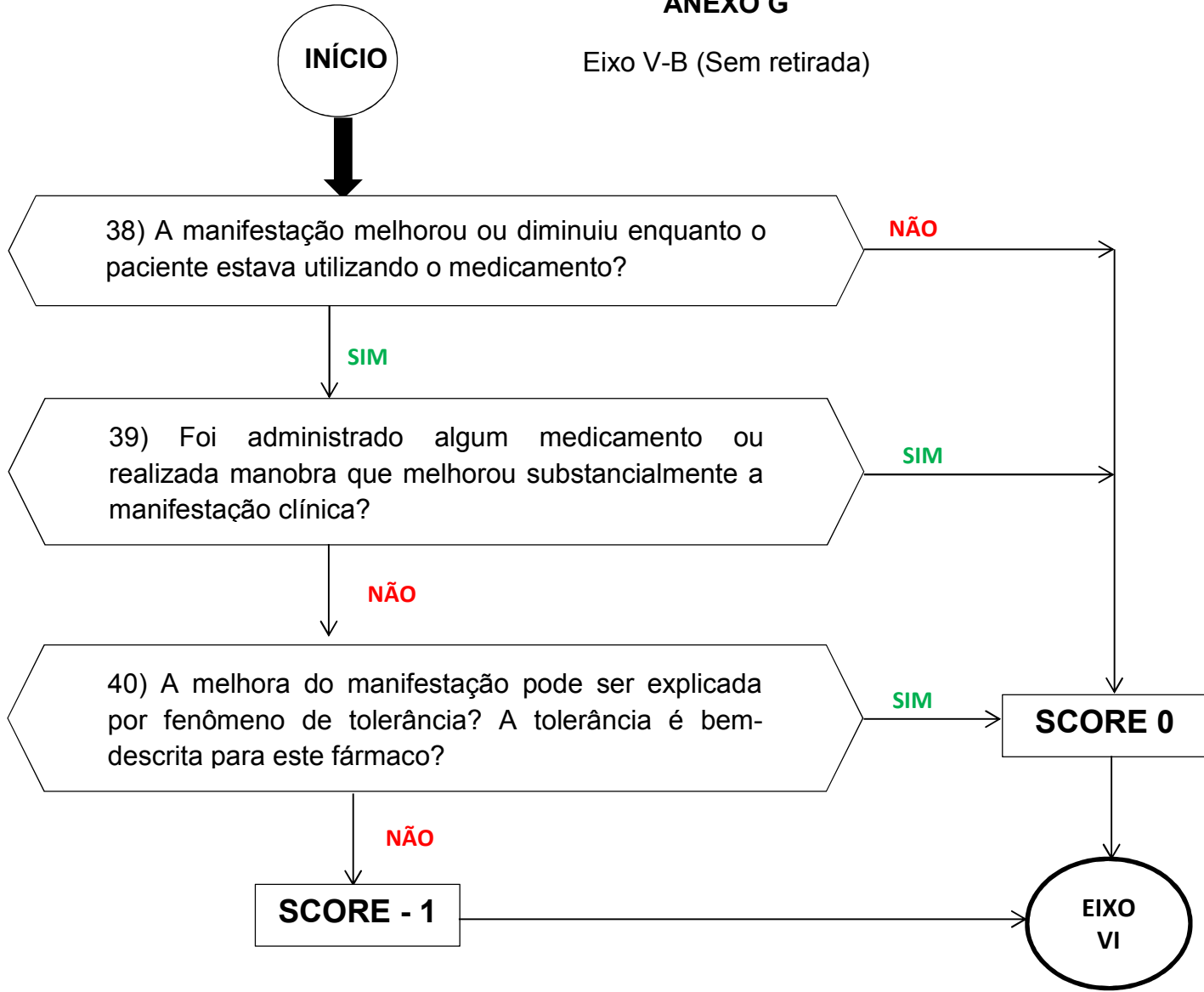


Eixo V- A (Retirada – Avaliação difícil)



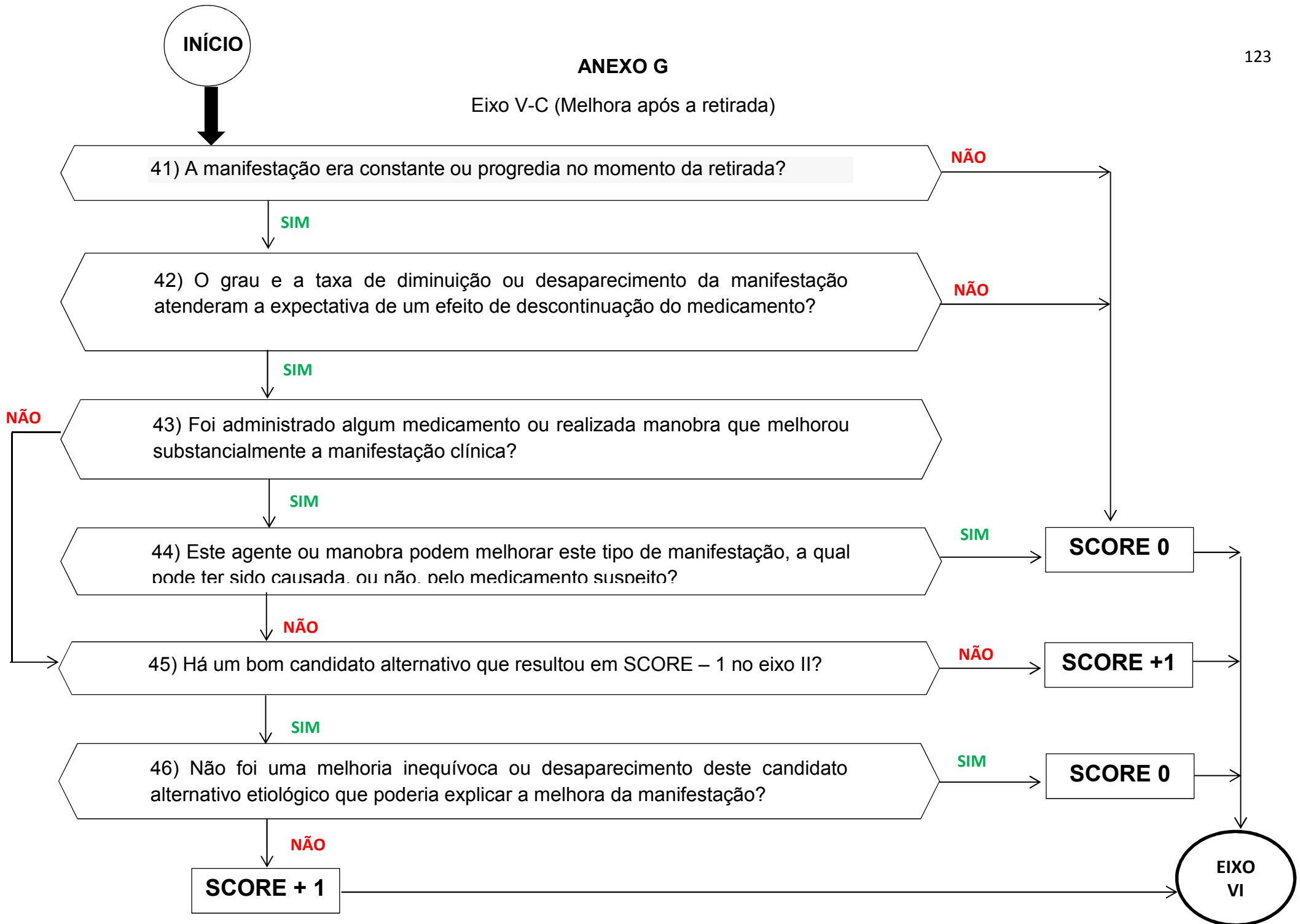
ANEXO G

Eixo V-B (Sem retirada)



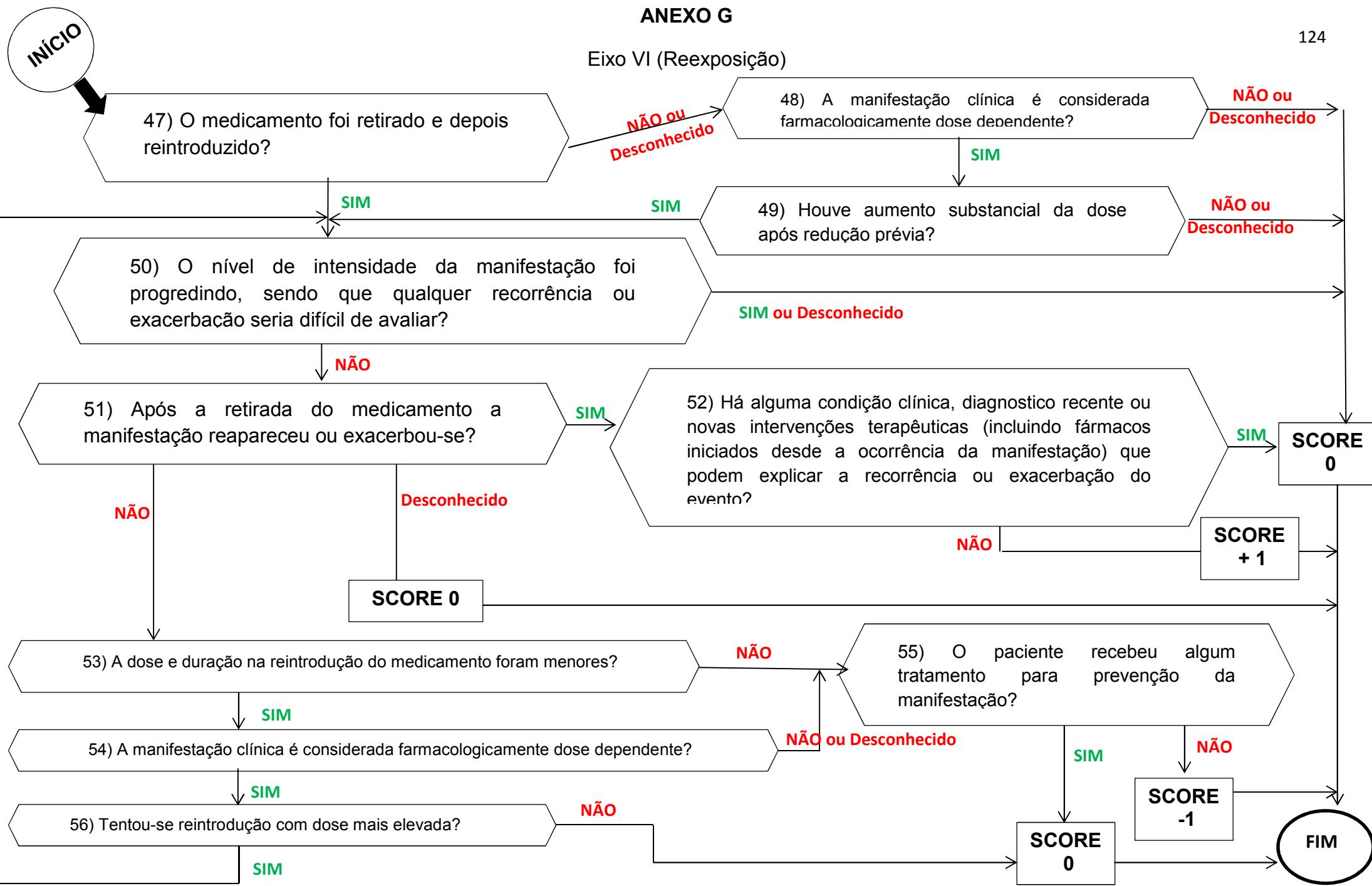
ANEXO G

Eixo V-C (Melhora após a retirada)



ANEXO G

Eixo VI (Reexposição)



ANEXO H

Algoritmo de Blanc *et al.* (1977)

1) SEQUÊNCIA TEMPORAL:

() C1= Satisfatória → a manifestação clínica ocorreu após a utilização do fármaco, desapareceu quando foi descontinuado. Não houve reintrodução.

() C1A= Satisfatória → idem C1, porém houve reintrodução do fármaco e o reaparecimento da manifestação.

() C2= Boa → o tempo entre o início da administração do medicamento e o aparecimento da manifestação difere do que é esperado para o fármaco (maior ou menor), mas a manifestação desapareceu quando o medicamento foi descontinuado. **OU**, o tempo entre o início da administração do medicamento e o aparecimento da manifestação é o esperado para o fármaco, porém, o evento continua após a suspensão do medicamento.

() C3= Pobre → a sequência de eventos não corresponde com a administração do fármaco (por exemplo: a manifestação já estava presente antes da utilização do medicamento).

2) PADRÃO DA RESPOSTA:

() S1 → o padrão da resposta da manifestação é bem conhecida e descrita na literatura, sendo a relação causal demonstrada em estudos clínicos randomizados.

() S1a → idem S1, porém o nível sérico do fármaco estava acima do intervalo terapêutico seguro. As reações incluídas nesta categoria são aquelas em que a concentração plasmática do fármaco foi detectada como sobredose, a qual estava relacionada com as manifestações clínicas.

() S2 → a manifestação foi poucas vezes reportada, dificultando o estabelecimento da reação causal.

() S3 → a manifestação não foi reportada na literatura.

3) CAUSA ALTERNATIVA (DOENÇA DE BASE):

() M1 → a manifestação não é relacionada a doença de base.

() M2 → pode ser uma manifestação da doença, porém cursa a favor de RAM.

() M3 → pode ser manifestação da doença e cursa contra a RAM.

4) CATEGORIA DE CAUSALIDADE:

a) Definida= C1a-S1-M1; C1a-S2-M1; C1-S1a-M1

b) Provável= C1-S1-M1; C1-S1-M2; C1-S2-M1; C2-S1-M1

c) Possível= C1-S1-M3; C1-S2-M2; C2-S1-M2; C2-S2-M1; C2-S2-M2

d) Condicional= C1-S3-M1

e) Duvidosa= outras combinações.

ANEXO I

Algoritmo Australiano (MASHFORD, 1984)

Os critérios utilizados são os seguintes:

1) DEFINIDA

- () confirmada pela reexposição ao medicamento;
- () **E/OU** confirmada por exames laboratoriais;
- () **E/OU** reação imediatamente plausível (dentro de cinco minutos) após a administração.

2) PROVÁVEL

- () relação temporal e espacial plausível (exemplo: aplicação no sítio da reação) entre a administração do medicamento e o surgimento do evento;
- () **E** sem outro medicamento ou fator com o mesmo relacionamento;
- () **E** sem a administração de farmacoterapia para tratamento do evento, quando da retirada do agente suspeito.

3) POSSÍVEL (por exclusão)

- () causas alternativas podem explicar o evento (p. ex. história natural da doença);
- () **E/OU** mais de um medicamento pode ter causado o evento (há relação temporal plausível com a administração de outros medicamentos e o surgimento do evento);
- () **E/OU** os dados são incompletos;
- () **E/OU** os desfechos clínicos do evento não foram registrados;
- () **E/OU** a intervenção terapêutica invalida a relação temporal de outra forma plausível.

ANEXO J

Algoritmo introspecção Global (OMS, 1994)

1) DEFINIDA

- () Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que ocorra em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento,
- () Não pode ser explicado por doenças concomitantes, por outros medicamentos ou substâncias químicas.
- () A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível
- () O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definido,
- () Reintrodução satisfatória, se necessário.

2) Provável:

- () Evento clínico, podendo incluir anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento;
- () Improbabilidade de ser atribuído a doenças concomitantes, outros medicamentos ou substâncias químicas;
- () Apresenta uma razoável resposta clínica após a retirada do medicamento;
- () A informação de reintrodução não é necessária para completar a definição.

3) Possível:

- () Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, com um tempo de sequência razoável da administração do medicamento;
- () Poderia também ser explicado por doença concomitante, outros medicamentos ou substâncias químicas;
- () A informação sobre retirada do medicamento pode estar ausente ou não ser claramente reconhecida.

4) Improvável:

- () Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, que apresenta uma relação temporal com a administração de um medicamento;
- () Determina uma improvável relação causal e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes oferecem explicações plausíveis.

5) Condicional/ não classificado:

- () Evento clínico, podendo incluir anormalidade de exames de laboratório, notificado como uma reação adversa;
- () Mais dados são essenciais para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob avaliação.

6) Não acessível/ não classificado:

- () Notificação sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada, porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser verificada ou suplementada.

ANEXO K

Algoritmo de Venulet *et al.* (1986)

Perguntas	A ou E ou Z			B			C			D ou D+A ou			D+B			D+C		
	K	S	N	K	S	N	K	S	N	K	S	N	K	S	N	K	S	N
I-História da presente RAM																		
1) A duração ou a dose do tratamento foram excedidas?		10	cont*	cont	cont		cont	cont		cont	cont		cont	cont		cont	cont	
2) O medicamento foi administrado antes do evento?		cont	n.rel	cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel	
3) Havia medicamento concomitante ou prévio?		-5	5	-5	5		-5	5		-5	5		-5	5		-5	5	
4) A reação foi no local da aplicação?										35			35			35		
5) A reação apareceu imediatamente após a aplicação?		30		30			30			30			30			30		
6) O medicamento foi suspenso, havendo a melhora do evento?	20	10	-15	20	10	-15				20	10	-15	20	10	-15			
7) O medicamento foi reintroduzido, reaparecendo o evento?		30	-25	30	-25		30	-25		30	-25		30	-25		30	-25	
8) Os medicamentos concomitantes foram suspensos ao mesmo tempo que o fármaco suspeito?																		
8.1) Se 6,7=Sim		-5	5	-5	5		-5	5		-5	5		-5	5		-5	5	
8.2) Se 6,7= Não		5	-5	5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
II-História prévia do paciente em relação à RAM																		
9) O paciente já apresentou reação semelhante com o mesmo medicamento?		15	-10	15	-5		15			15	-10		15	-5		15		
10) O paciente já apresentou outra reação com o mesmo medicamento?		10	-5	10			10			10	-5		10			10		
11) O paciente apresentou sintomas similares no passado?		-10	5	5			5											
12) O paciente já apresentou RAM similar com outros medicamentos, no passado?		5		5			5			5			5			5		
III- Monitoramento da experiência																		
13) O intervalo de tempo entre a RAM e o uso do medicamento é compatível?	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel
14) A RAM observada é de ocorrência espontânea rara?		5	-5	5	-5		5	-5										
15) Eventos semelhantes podem ser explicados pela doença tratada ou outras concomitantes?		-5	5	-5	5					-5			-5					
16) A ocorrência da RAM é facilitada pela doença tratada ou outras concomitantes?		-5	5	-5	5					-5			-5					
17) Há contribuição de terapias não farmacológicas concomitantes para a ocorrência da RAM?		-5		-5			-5			-5			-5			-5		
18) Há outros fatores que contribuem para a ocorrência da RAM?		-5		-5			-5			-5			-5			-5		
19) A RAM já é descrita para o fármaco suspeito?	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5
20) A RAM é explicada pelas propriedades biológicas do medicamento suspeito?		5	-5	5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
21) A RAM é conhecida entre fármacos da mesma classe farmacológica?		5	-5	5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
22) A RAM pode ter sido causada por terapia concomitante ou prévia?	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5
23) Interação medicamentosa é uma possível causa para o aparecimento do evento?		5		5			5			5			5			5		

ANEXO K

Algoritmo de Venulet *et al.* (1986)

Pontuação	Causalidade
< -30	Não relacionada
entre -15 e 0	Improvável
entre 5 e 35	Possível
entre 40 e 65	Provável
> 70	Definida

Perguntas	F ou H			G ou G+A ou G+Z			G+B			G+D			I			
	K	S	N	K	S	N	K	S	N	K	S	N	K	S	N	
I-História da presente RAM																
1) A duração ou a dose do tratamento foram excedidas?		10	cont*		10	cont		cont	cont		cont	cont		10	cont	
2) O medicamento foi administrado antes do evento?		cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel	
3) Havia medicamento concomitante ou prévio?		-5	5		-5	5		-5	5		-5	5		-5	5	
4) A reação foi no local da aplicação?											35					
5) A reação apareceu imediatamente após a aplicação?		30			30			30			30					
6) O medicamento foi suspenso, havendo a melhora do evento?	20	10	-15													
7) O medicamento foi reintroduzido, reaparecendo o evento?		30	-25		30	-25		30	-25		30	-25				
8) Os medicamentos concomitantes foram suspensos ao mesmo tempo que o fármaco suspeito?																
8.1) Se 6,7=Sim		-5	5		-5	5		-5	5		-5	5				
8.2) Se 6,7= Não		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5				
II-História prévia do paciente em relação à RAM																
9) O paciente já apresentou reação semelhante com o mesmo medicamento?		15	-10		15	-10		15	-5		15	-10		15	-10	
10) O paciente já apresentou outra reação com o mesmo medicamento?		10	-5		10	-5		10			10	-5		10	-5	
11) O paciente apresentou sintomas similares no passado?					-10	5		5								
12) O paciente já apresentou RAM similar com outros medicamentos, no passado?		5			5			5			5			-10		
III- Monitoramento da experiência																
13) O intervalo de tempo entre a RAM e o uso do medicamento é compatível?	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	
14) A RAM observada é de ocorrência espontânea rara?					5	-5		5	-5					5	-5	
15) Eventos semelhantes podem ser explicados pela doença tratada ou outras concomitantes?					-5	5			5					-5	5	
16) A ocorrência da RAM é facilitada pela doença tratada ou outras concomitantes?		-5	5		-5	5			5					-5	5	
17) Há contribuição de farmacoterapia concomitante para a ocorrência da RAM?					-5			-5			-5			-5		
18) Há outros fatores que contribuem para a ocorrência da RAM?		-5			-5			-5			-5			-5	5	
19) A RAM já é descrita para o fármaco suspeito?	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	
20) A RAM é explicada pelas propriedades biológicas do medicamento suspeito?		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
21) A RAM é conhecida entre fármacos da mesma classe farmacológica?		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
22) A RAM pode ter sido causada por terapia concomitante ou prévia?	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	
23) Interação medicamentosa é uma possível causa para o aparecimento do evento?		5			5			5			5			5		

ANEXO L

Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa

**Comitê de Ética em Pesquisa****Instituto Lauro de Souza Lima**

Caixa Postal 3021 – CEP: 17034-971 – Bauru/ SP/ Brasil

Fone: 55 14 3103-5921

Fax: 55 14 3103-5914

CT.: C.E.P. nº 034/2010

Bauru, 18 de novembro de 2010

Ilma. Sra.
Fabiana Rossi Varallo
A/C Patrícia de Carvalho Mastroiani

Prezada Senhora

O projeto de pesquisa intitulado “Proposta para implantação de um serviço de farmacovigilância no Hospital Estadual de Américo Brasiliense”, protocolo E-015/10, foi apreciado neste Comitê de Ética em Pesquisa, e foi **APROVADO**.

Aproveitamos a oportunidade para reiterar nossos protestos do mais elevado apreço.

Atenciosamente

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ida Maria Foschiani Dias Baptista', is written over a faint circular stamp.

Dra. Ida Maria Foschiani Dias Baptista
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Lauro de Souza Lima

ANEXO M

Anuência da diretoria do hospital para a condução da pesquisa

**Declaração de Consentimento para uso do Hospital Estadual de
Américo Brasiliense**

Declaro a fim de viabilizar a execução do projeto de pesquisa intitulado "Proposta para a Implantação de um Serviço de Farmacovigilância no Hospital Estadual de Américo Brasiliense" sob a responsabilidade da pesquisadora Professora Doutora Patrícia de Carvalho Mastroianni, que o Hospital Estadual de Américo Brasiliense permite o uso de suas instalações, bem como a aplicação do questionário para avaliação do conhecimento em farmacovigilância entre os funcionários da instituição de saúde, a realização de intervenções educativas, o monitoramento dos casos de suspeitas de reação adversa a medicamentos, erros de medicação, desvios de qualidade e inefetividade terapêutica dos medicamentos, além de autorizar a busca ativa de efeitos adversos por meio de entrevistas dos pacientes e a busca de informações nos prontuários médicos.

De acordo e ciente.

Américo Brasiliense 27 de julho de 2010


Dr. Carlos A. Machado
Diretor Executivo
Hospital Estadual Américo Brasiliense

Assinatura do responsável

ANEXO N

Aprovação do novo título do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa

**Comitê de Ética em Pesquisa**

Instituto Lauro de Souza Lima
Caixa Postal 3021 – CEP: 17034-971 – Bauru/ SP/ Brasil
Fone: 55 14 3103-5921
Fax: 55 14 3103-5914

Bauru, 04 de Julho de 2014

A
Ms. Fabiana Rossi Varallo

Prezada Senhora,

Informamos que a solicitação que nos foi encaminhada em 25 de junho de 2014 com pedido de alteração do título do projeto "Proposta para implantação de um serviço de farmacovigilância no Hospital Estadual de Américo Brasiliense" aprovado sob nº E-015/10 para "Implantação de um serviço de farmacovigilância hospitalar e comparação dos algoritmos para análise de reação adversa a medicamento" foi acatado por este Comitê, em reunião do dia 03 de Julho de 2014, ficando com registro de aprovação E-015-A/14.

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ida Maria Foschiani Dias Baptista'.

Dra. Ida Maria Foschiani Dias Baptista
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

APÊNDICES

APÊNDICE A

Artigo aceito para publicação.

CAUSAS DEL SUBREGISTRO DE LOS EVENTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS POR LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

Varallo FR, Abjaude, SAR, Paim SRG, Mastroianni PC

RESUMEN

Objetivo: Identificar las principales causas de Subnotificación de Reacción Adversa a Medicamento (RAM) por profesionales de la salud. **Metodología:** El relevamiento bibliográfico fue realizado en las bases de datos LILACS, PAHO, SCIELO, EMBASE y PUBMED, en junio de 2013. Se utilizaron descriptores para buscar los artículos. Las causas de subnotificación identificadas fueron analizadas de acuerdo con la clasificación de Inman. **Resultados:** Se identificaron 149 artículos, de los cuales 29 fueron seleccionados. La mayoría de los estudios fueron realizados en hospitales (24/29) para médicos (22/29) y farmacéuticos (10/29). Las principales causas relacionadas a la subnotificación observadas fueron: la ignorancia (24/29), la inseguridad (24/29) y la indiferencia (23/29). **Conclusión:** Los datos evidencian el octavo pecado de la subnotificación, que es la falta de formación en farmacovigilancia. Por lo tanto, la educación continua puede aumentar la adhesión de los profesionales al servicio y mejorar el conocimiento y la comunicación de riesgos del uso de medicamentos.

DESCRIPTORES: Sistemas de Registro de Reacción Adversa a Medicamentos; Actitud del Personal de la Salud; Farmacovigilancia; Toxicidad de Medicamentos; Ensayos Clínicos Fase IV como Asunto; Vigilancia de Productos Comercializados.

Introducción

Las notificaciones espontáneas de eventos adversos a medicamentos (EAM) comprenden el principal método de detección de señales en farmacovigilancia, pues son efectivas para la identificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) graves e inesperadas, errores de medicación, inefectividad terapéutica y desvíos de la calidad de medicamentos, además de ser de bajo costo ⁽¹⁾.

Se estima que entre 5% a 10% de las RAM son notificadas ⁽²⁻⁴⁾. De este modo, la principal limitación del método pasivo del análisis de la seguridad de medicamentos es la subnotificación de los casos ⁽⁵⁾, el cual disminuye la sensibilidad de detección de EAM, dificulta la estimación de la frecuencia en que ocurren, así como la evaluación de la gravedad y del impacto sobre la salud de los usuarios de medicamentos ⁽⁶⁾.

Con el objetivo de mejorar la adhesión de los profesionales de la salud en la evaluación de la seguridad de los medicamentos, de forma voluntaria, así como para aumentar las tasas de registros de RAM, es necesario identificar las causas que llevan a la subnotificación de problemas relacionados al uso de medicamentos por profesionales de la salud para establecer estrategias a ser desarrolladas para impulsar la comunicación de los riesgos asociados al uso de medicamentos y aportar las garantías de seguridad del paciente. En este contexto, los objetivos de este estudio fueron: 1) identificar los trabajos que analizaron las causas asociadas a la baja adhesión de los profesionales de la salud al método pasivo del servicio de farmacovigilancia y, 2) proponer estrategias que tuvieron por objeto mejorar los índices de registro espontáneo de RAM.

Métodos

El relevamiento bibliográfico fue realizado en las bases de datos LILACS, PAHO, SCIELO, EMBASE y PUBMED, en junio de 2013, con el objetivo de identificar estudios que evaluaron las causas de subregistro de eventos adversos a medicamentos por profesionales de la salud.

La estrategia de búsqueda empleada se fundamentó en el PRISMA Statment ⁽⁷⁾, utilizándose los siguientes descriptores científicos en salud: “Vigilancia de Productos Comercializados” AND “Sistemas de Registro de Reacción Adversa a Medicamentos” AND “Actitud del Personal de Salud”. Para complementar la búsqueda, también fueron empleadas las palabras-clave: “RAM”, “subnotificação de RAMs”, “taxa de notificação de RAMs”, “adverse drug reactions (ADRs)”, “under-reporting of ADRs” y “attitudes and reporting behaviour”.

Para la selección de los artículos, se empleó la técnica de análisis de contenido ⁽⁸⁾. Para esto, se realizó la lectura fluctuante de todos los artículos identificados por la técnica de búsqueda elaborada (N=149), con el objetivo de eliminar los artículos: que no eran en inglés, portugués o español; los manuscritos no disponibles; los de revisión; los de intervenciones educativas; las editoriales; las cartas al editor; las noticias; los comentarios; así como los resultados que eran de disertaciones, tesis o de resúmenes publicados en memorias de congreso o revista científica.

Los artículos seleccionados fueron sometidos al análisis de contenido y aquellos que no evaluaron las causas relacionadas a la subnotificación de RAM por profesionales de la

salud fueron eliminados. El análisis de los artículos fueron desarrollados por dos revisores (FRV y SGP), siendo las disparidades resueltas a través de discusión.

La extracción de las variables de interés fueron definidas a través del análisis de contenido y envolvió los siguientes requisitos: año de la publicación, país en la cual que fue realizada la encuesta, método del estudio (método epidemiológico), instrumentos y metodología utilizados para evaluación de las causas de subnotificación, nivel de atención de la salud, categoría profesional incluida en el estudio, adhesión a la encuesta (respuesta de los profesionales que participaron del estudio) y las causas de subregistro, de acuerdo con los criterios descriptos por Inman WHW ⁽⁹⁾, que fue el primero en presentar una lista de las siete actitudes relacionadas a causas de subnotificación, denominándolas como “los siete pecados mortales”:

- 1) complacencia (creencia de que RAM graves ya están bien documentadas cuando el medicamento es lanzado en el mercado);
- 2) miedo de involucrarse en un litigio judicial (proceso legal);
- 3) culpa por haber sido responsable por el daño observado en el paciente;
- 4) ambición por agrupar y publicar serie de casos o beneficio financiero;
- 5) ignorancia de como describir la notificación (creer que solamente RAM graves e inesperadas deban ser notificadas);
- 6) inseguridad en reportar solo sospechas de RAM (creencia en que se debe notificar solamente cuando hay seguridad de que el daño fue causado por el uso de determinado medicamento);
- 7) indiferencia, o sea, falta de interés, tiempo u otras disculpas relacionadas a la prórroga del relato de daños causados por el uso de medicamentos.

Resultados

Se identificaron 149 artículos potencialmente relevantes en las bases de datos evaluadas. Después de la lectura de los resúmenes, 117 artículos fueron eliminados por no adecuarse a los criterios de inclusión. Después del análisis de contenido, cuatro artículos fueron eliminados (Tabla 1) y 29 fueron considerados elegibles para la encuesta (Tabla 2).

Tabla 1. Estudios eliminados de la revisión después del análisis del contenido y justificativa por no adecuarse a los criterios de inclusión (N=4).

Autor	Justificativa
Bäckström et al. ⁽¹⁰⁾	Estudio de intervención que evaluó el efecto de incentivo económico sobre la tasa de notificación espontánea de RAM.
Granås et al. ⁽¹¹⁾	Estudio de intervención educativa que evaluó el efecto de un programa educacional sobre farmacovigilancia para farmacéuticos de Noruega. Observaron que falta de confianza, tiempo y conocimiento sobre como relatar una reacción adversa podría impedirlos de notificar.
Giraldo-Matamoros et al. ⁽¹²⁾	Estudio de búsqueda activa de RAMs notificadas por enfermeros al Sistema de farmacovigilancia de Extremadura de una región de España. Sin embargo, no analizó los factores relacionados a no adhesión de esta categoría profesional en el sistema de farmacovigilancia.
González-Rubio et al. ⁽¹³⁾	Estudio retrospectivo descriptivo que analizó las notificaciones del sector primario de España. El artículo justifica que posiblemente las subnotificaciones pudieron haber ocurrido debido a la ignorancia e inseguridad, pero no evaluó este dato con los profesionales de la salud.

Se observó que la mayoría de los estudios (N=16) fueron llevados a cabo en el continente Europeo, principalmente en el nivel terciario de atención a la salud (N=24) para médicos (N=22) y farmacéuticos (N=10). El método experimental más empleado para la identificación de las causas fue el observacional del tipo transversal (N=24), siendo el cuestionario el instrumento más utilizado (N=26). La tasa de respuesta de los sujetos de la encuesta fue mayor al 50% en 21 estudios, aunque tres estudios no informaron estos datos. Las principales causas observadas relacionadas a la subnotificación de reacción adversa a medicamentos fueron: la ignorancia (N=24), la inseguridad (N=24) y la indiferencia (N=23). No fueron identificadas otras causas que no las establecidas por Inman WHW⁽⁹⁾. Pero los datos evidencian el octavo pecado de la subnotificación que es la falta de formación en farmacovigilancia.

Tabla 2. Estudios que analizaron las causas relacionadas a la subnotificación de eventos adversos a medicamentos.

Estudio (año de publicación)	Localidad País	Métodos					Resultados	
		Método	Categoría profesional	Nivel de atención a la salud	Tamaño de la muestra	Instrumentos	Adhesión (%)	Causas de Subnotificación
Bateman et al. ⁽¹⁴⁾	Inglaterra	Transversal, Observacional	Médicos	Terciario	1600	Cuestionario pre-estructurado por correos	74%	complacencia (1) miedo de litigio (2) ambición (4) inseguridad (6) indiferencia (7)
Belton et al. ⁽¹⁵⁾	Reino Unido	Transversal	Médicos	Primario, Secundario y Terciario	500	Cuestionario pre-estructurado Por correos	57%	complacencia (1) miedo de litigio (2) ambición (4) inseguridad (6) indiferencia (7)
Belton and The European Pharmacovigilance Research Group ⁽¹⁶⁾	Estados-Miembros de la Unión Europea	Transversal	Médicos	Primario	No informado	Cuestionario pre-estructurado No informado	No informado	complacencia (1) miedo de litigio (2) culpa (3) ambición (4) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Cosentino et al. ⁽¹⁷⁾	Italia	Transversal	Médicos	Primario	350	Cuestionario pre-estructurado Por correos	59,1%	ignorancia (5) inseguridad (6)

Eland et al. ⁽¹⁸⁾	Holanda	Transversal	Médicos	Primario, Secundario y Terciario	1984	Cuestionario pre- estructurado No informado	68,4%	miedo de litigio (2) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Williams et al. ⁽¹⁹⁾	Irlanda	Transversal, observacional	Médicos	Primario y Terciario	400	Cuestionario pre- estructurado Por correos	39,5%	complacencia (1) miedo de litigio (2) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Bäckström et al. ⁽²⁰⁾	Suecia	Transversal	Médicos	Primarios y Terciarios	1274	Cuestionario pre- estructurado Por correos	58,7%	complacencia (1) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Figueiras et al. ⁽²¹⁾	España	Caso-control	Médicos	Primario	692	Cuestionario pre- estructurado Por correos	No relatado	complacencia (1) ignorancia (5) indiferencia (7)
Green et al. ⁽²²⁾	Reino Unido	Transversal	Farmacéuticos	Terciarios	600	Cuestionario pre- estructurado Por correos	53,7%	miedo de litigio (2) ambición (4) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Hasford et al. ⁽²³⁾	Alemania	Transversal	Médicos	Primario, Secundario y Terciario	1315	Cuestionario pre- estructurado Por correo electrónico	61,3%	complacencia (1) medo de litigio (2) ignorancia (5) inseguridad (6)
Li et al. ⁽²⁴⁾	China	Transversal	Médicos, enfermeros y	Terciario	2000	Cuestionario pre- estructurado	85,0%	complacencia (1) culpa (3)

			administradores hospitalarios			No informado		ambición (4) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Herdeiro et al. ⁽²⁵⁾	Portugal	Caso-control	Médicos	Primario y Terciario	859	Cuestionario pre-estructurado Por correos	46,2%	complacencia (1) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Vallano et al. ⁽²⁶⁾	España	Cualitativo	Médicos	Terciario	208	Discusiones de los grupos focales y análisis de las transcripciones	100%	miedo de litigio (2) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Herdeiro et al. ⁽²⁷⁾	Portugal	Caso-control	Farmacéuticos	Primario y Terciario	314	Cuestionario pre-estructurado Por correo electrónico	86,8%	complacencia (1) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Aziz et al. ⁽²⁸⁾	Malasia	Transversal	Médicos	Primario y Terciario	415	Cuestionario pre-estructurado Frente a frente (encuesta)	84,3%	ignorancia (5) inseguridad (6)
Okezie et al. ⁽²⁹⁾	Nigeria	Transversal	Médicos	Terciario	220	Cuestionario pre-estructurado No informado	91%	ignorancia (5) inseguridad (6)

Ekman et al. ⁽³⁰⁾	Suecia	Transversal	Médicos	Terciarios	1201	Cuestionario pre-estructurado Por correos	54%	complacencia (1) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Nichols et al. ⁽³¹⁾	Canadá	Cualitativo exploratorio	Farmacéutico y médicos	Terciario	36	Grupos focales con los farmacéuticos y encuestas pre-estructuradas con médicos.	100%	inseguridad (6) indiferencia (7)
Oshikoya et al. ⁽³²⁾	Nigeria	Transversal	Médicos	Terciario	120	Formulario pre-estructurado	82,5%	culpa (3) ambición (4) inseguridad (6) indiferencia (7)
Passier et al. ⁽³³⁾	Holanda	Transversal	Médicos	Primario	1490	Cuestionario pre-estructurado Por correos	47%	miedo de litigio (2) ignorancia (5) indiferencia (7)
Vessal et al. ⁽³⁴⁾	Irán	Transversal	Farmacéuticos	Primario y Terciario	200	Cuestionario pre-estructurado	55%	complacencia (1) miedo de litigio (2) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Gavaza et al. ⁽³⁵⁾	Estados Unidos	Transversal	Farmacéuticos	Primario y Terciario	1500	Cuestionario pre-estructurado Por correos	16,4%	miedo de litigio (2) ambición (4) ignorancia (5)

								inseguridad (6) indiferencia (7)
Su et al. ⁽³⁶⁾	China	Transversal	Farmacéuticos	Terciario	288	Cuestionario Estructurado. Frente a frente.	85,4%	complacencia (1) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Bello & Umar ⁽³⁷⁾	Nigeria	Transversal	Médicos	Terciario	61	Cuestionario pre-estructurado Encuesta	No informado	miedo de litigio (2) ignorancia (5) inseguridad (6)
Desai et al. ⁽³⁸⁾	India	Transversal	Médicos	Terciario	426	Cuestionario pre-estructurado No informado	61%	ambición (4) ignorancia (5) indiferencia (7)
Gavaza et al. ⁽³⁹⁾	Estados Unidos	Transversal	Farmacéuticos	Primario y Terciario	1500	Cuestionario pre-estructurado Por correos	26,4%	indiferencia (7)
Oreagba et al. ⁽⁴⁰⁾	Nigeria	Transversal	Farmacéuticos	Primario	400	Cuestionario pre-estructurado Frente a frente	83%	ignorancia (5)
García et al. ⁽⁴¹⁾	Venezuela	Transversal	Farmacéuticos y Médicos	Primario, Secundario y Terciario	913	Cuestionario Frente a frente	65,4%	ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)
Pernas et al. ⁽⁴²⁾	Portugal	Transversal	Médicos, Enfermeros y Farmacéuticos	Primario y Terciario	80	Cuestionario estructurado	100,0%	complacencia (1) medo de litigio (2) culpa (3) ambición (4) ignorancia (5) inseguridad (6) indiferencia (7)

Discusión

La subnotificación en farmacovigilancia es una realidad mundial, evidenciada por los estudios identificados, los cuales fueron realizados en 17 países diferentes y un estudio multicéntrico realizado en la Unión Europea. Sin embargo, se observó que la mayoría de las publicaciones analizadas (N=17) fueron efectuadas en Europa (Alemania, España, Holanda, Inglaterra, Irlanda, Italia, Portugal, Reino Unido, Suecia). Tal acto puede ser explicado en función de la tradición de estos países en el Programa Internacional de Monitorización de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud. En 1968, debido a la presencia de sistemas nacionales de registros de RAM en Irlanda, Holanda, Suecia y Reino Unido, estas naciones fueron invitadas para enviar registros de RAM para la OMS, con el fin de evaluar la seguridad de los medicamentos disponibles en el mercado farmacéutico ⁽⁴³⁾.

Pero en la mayoría de los países de América, África y Asia adhirieron al programa posteriormente (décadas de 1990 y años 2000), siendo posible presuponer que las actividades de farmacovigilancia son más recientes y, siendo así, pocos trabajos fueron identificados. Por esto, existe la necesidad de conocer mejor los actores asociados a la subnotificación de problemas relacionados al uso de medicamentos e incentivar los relatos voluntarios por los profesionales de la salud en estos países o países latino-americanos.

El principal método epidemiológico y técnica de recopilación de datos verificados en esta revisión fue el estudio observacional del tipo transversal (N= 24) y la aplicación de cuestionarios de autorrelleno (N= 15). Se tratan de estrategias relevantes para incentivar la realización de encuestas de esta naturaleza, principalmente en países en desarrollo, como de Latinoamérica, donde solamente un trabajo fue identificado. Se justifica este argumento basándose en las ventajas de los estudios transversales, los cuales son de bajo costo y pueden ser realizados en un corto espacio de tiempo y son capaces de levantar hipótesis pasibles de investigación con metodologías más robustas. Además, los trabajos identificados que utilizaron este método obtuvieron resultados semejantes con relación a los autores que realizaron estudios con nivel de evidencia científica más grande (caso-control). Aagard et al. ⁽⁴⁴⁾ realizaron análisis de las características de RAM registradas para WHO-ADR database (Vigibase), correlacionándolas con el perfil de renta de los países registradores. Los autores observaron que en los países con baja renta, la tasa de registro es menor, probablemente por la falta conocimiento y experiencia ^(11,13). Esto corrobora la necesidad de incentivar la realización de encuestas en estos países, aplicándose métodos más baratos.

Considerándose la aplicación de cuestionarios de autorrelleno, la literatura apunta la baja tasa de retorno de estos instrumentos por los participantes de la encuesta, principalmente médicos, como siendo la principal limitación de esta técnica ⁽⁴⁵⁾. La pérdida de más de 20% de la muestra repercute en la dificultad de inferencia de los datos para otras poblaciones, además de otros factores, tales como: conveniencia y tamaño de la muestra, método de estudio, así como la parcialidad de resultados, llevándose a cabo que los profesionales que voluntariamente contestaron al cuestionario posiblemente presentaron interés más grande en la área de farmacovigilancia. Sin embargo, la aplicación del cuestionario por correos o correo electrónico facilita la obtención de los datos, principalmente cuando los informantes están geográficamente dispersos. Ante esto, Castro et al. ⁽⁴⁶⁾ sugieren el envío de sellos para la

respuesta y recordatorios cuanto al plazo de devolución para motivar la adhesión de los sujetos de encuesta.

A pesar de las limitaciones de los métodos y técnicas de recopilaciones, las principales causas de subregistro de RAM verificadas en los estudios incluidos fueron la ignorancia y la inseguridad, las cuales presentan fuerte correlación con el bajo conocimiento de los profesionales con relación a las actividades de análisis de seguridad de los medicamentos, que también fue apuntado como la causa más común de no adhesión de los profesionales al servicio de farmacovigilancia, confirmando la hipótesis de un estudio que evaluó la condición de las notificaciones.

De esta forma, la promoción de intervenciones educativas que apunten a esclarecer la importancia de esta práctica, los conceptos y procesos envueltos en estas actividades, lo que se debe registrar (cualquier sospecha de eventos adversos a medicamentos), quien puede registrar, así como los retornos para la sociedad (seguridad del paciente), establecimientos de salud (reducción de gastos innecesarios) y mercado farmacéutico (fiscalización y reglamentación) pueden motivar la notificación por profesionales. Estudios demuestran que la educación continua para los profesionales de salud son efectivas para cambiar la actitud y comportamiento con relación al registro de eventos adversos a medicamentos, notablemente RAM ⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾. Por consiguiente optimizando los costos económicos por el incentivo sobre las tasas de registro voluntario de RAM ⁽²⁰⁾.

Otra causa de subnotificación frecuentemente informada por los médicos y farmacéuticos incluidos en las encuestas es la indiferencia, principalmente asociada a la falta de interés en registrar, la falta de tiempo transcurrido de diversas atribuciones de la rutina clínica, entre otros. Como tentativa de solucionar este problema, se prevé como perspectiva positiva el registro de RAM por los propios usuarios de medicamentos ⁽⁴⁹⁾. Además, facilitar el acceso a las fichas de registro, así como la simplificación de estos documentos ⁽¹⁾, facilitar la comunicación entre los registradores y los centros de farmacovigilancia (como la Red Hospitales Sentinelas, proyecto desarrollado en Brasil que incentiva las actividades de farmacovigilancia en hospitales, con el objetivo de viabilizar el análisis de la seguridad, calidad y efectividad de medicamentos), así como propiciar la retroalimentación de los resultados de los relatos podrían contribuir para mejorar las tasas de registros de problemas relacionados al uso de medicamentos ^(26, 31,35).

Los estudios que evaluaron las actitudes del equipo de enfermeros ^(24,42) verificaron que la falta de conocimiento en el llenado de la ficha de notificación y la falta de tiempo en reportar las RAM son las principales causas de subnotificación de esta clase. Por lo tanto, estrategias deben ser desarrolladas a fin de mejorar la adhesión de estos profesionales al servicio de farmacovigilancia, una vez que son responsables por la administración de los medicamentos y, por la asistencia al lado de la cama, pueden contribuir para la identificación de las sospechas de problemas de seguridad y efectividad de los medicamentos ⁽⁵⁰⁾, principalmente de RAM graves ⁽⁵¹⁾ e inesperadas. Así, la capacitación y calificación del equipo de enfermeros puede permitir el desarrollo de las competencias y habilidades para el cambio de comportamiento en relación al registro espontáneo. Trabajo conducido por Stewart et al. ⁽⁵²⁾ verificó que la realización de entrenamientos por los enfermeros es fundamental para optimizar sus papeles en las acciones de farmacovigilancia. Además, los establecimientos de

salud deben reforzar la gestión no punitiva para el manejo de los riesgos asociados a farmacoterapia.

Aunque las instituciones de salud estén cambiando su manera de gestionar los riesgos (de personal para sistémica) ⁽⁵³⁾ y, pasando a incentivar el registro de eventos adversos a medicamentos por los profesionales de la salud, con el instinto de mejorar procesos y no identificar el autor del daño, causando al profesional el temor al castigo y represalias es una barrera importante para promover los relatos de problemas relacionados a medicamentos. De esta forma, garantizar la confidencialidad y el sigilo de los datos del registrador evita su exposición y lo estimula a participar del análisis de la seguridad de los medicamentos ⁽⁵⁴⁾.

El gran interés por compilar y publicar serie de casos fue una de las causas de subnotificación menos frecuentemente mencionadas por los profesionales, tal vez por el hecho de estar más relacionado con los intereses de investigadores vinculados a las universidades. Sin embargo, todos los registros resultantes de búsquedas científicas no deben disociarse de los actos regulatorios. Por lo tanto, deben ser repasadas para las agencias regulatorias de salud, para alimentar la base de datos y contribuir para la generación de señales en farmacovigilancia, así como para mejorar la comunicación de los riesgos asociados al uso de medicamentos. Y considerar beneficios financieros, es decir, incentivar el registro de RAM a través de, por ejemplo, aumentos salariales o bonificaciones, es una estrategia cuestionable, dado que Pedrós et al. ⁽⁵⁵⁾ no verificaron impacto de este incentivo sobre los registros de RAM en un hospital español.

Para finalizar, con el objetivo de incentivar categóricamente el registro de RAM por profesionales de la salud es necesario conocer las causas que conducen a la no adhesión al servicio de farmacovigilancia, debido a las diversas estrategias que son pasibles de elaboración para reducir al mínimo este problema. De esta forma, el mejor plan de acción se podrá remontar, considerando las carencias y anhelos de los registradores, los recursos disponibles para la implantación de las estrategias, así como la frecuencia a realizar. Por lo tanto, encuestas de esta naturaleza deben ser conducidas principalmente en el continente Americano, para contribuir, de forma indirecta, para la armonización de planes de seguridad del paciente.

Por fin, las causas de subnotificación frecuentemente informadas por los profesionales de la salud están principalmente relacionadas al bajo conocimiento sobre los conceptos y procesos relacionados a la farmacovigilancia, así como a indiferencia con relación a este servicio. Educación continua, fácil acceso a la ficha de registro, así como su simplificación son estrategias que pueden ser desarrolladas para aumentar los índices de registro de RAM por profesionales de la salud. Además, métodos epidemiológicos de bajo costo (observacional del tipo transversal) son capaces de detectar causas semejantes de subregistro cuando comparados con métodos con niveles de evidencia más elevados. Este hecho permite que países en desarrollo, como los de Latinoamérica, conduzcan trabajos con el instinto de investigar las razones asociadas a la baja adhesión de los profesionales de salud al servicio de farmacovigilancia y desmitificar los prejuicios sobre las consecuencias del subregistro.

La limitación del estudio fue que los datos obtenidos pueden estar subestimados debido a la estrategia de selección, una vez que fueron consultadas cuatro bases de datos y haber sido considerados elegibles solamente los artículos redactados en portugués, inglés y

español, además de ocho artículos no disponibles para la consulta y, entonces eliminados de la revisión. Además de que a interpretación de los “siete pecados de Inman” utilizados por cada autor puedo haber sido diferente de las consideradas en esta revisión.

Conclusión

Este estudio permitió añadir el octavo pecado mortal de la subnotificación: la falta de formación en farmacovigilancia de los profesionales de la salud. Sin embargo, estudios cualitativos son necesarios para comprender mejor este fenómeno.

Bibliografía

1. OPS. Organização Pan-Americana da Saúde. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C., 2010. 6p
2. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal AR, Leape LL, et al. The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. *Jt Comm J Qual Improv.* 1995; 21:541–548.
3. Hazell L, Shaki SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29:385-386.
4. Romero AV, Malone DC. Accuracy of adverse-drug-event reports collected using an automated dispensing system. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(13): 1375-80.
5. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, et al. WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems. *Drug Saf.* 2013; 36:75-81.
6. Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola Det al. Under-reporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia–Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 237–244.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62(10):1006-12.
8. Bardin, L. Análise de Conteúdo. Lisboa, Portugal; Edições 70, LDA, 1977.
9. Inman WHW. Assessment drug safety problems. In: Gent M, Shigmatsu I, eds. *Epidemiological Issues in Reported Drug-Induced Illnesses.* Honolulu, Ontario: McMaster University Library Press; 1976:17-24.
10. Bäckström M, Mjörndal T. A small economic inducement to stimulate increased reporting of adverse drug reactions a way of dealing with an old problem? . *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62(5):381-385.
11. Granas AG, Buajordet M, Sterberg-Nilsen H, et al. Pharmacists’ attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* . 2007; 16(4):429-434.
12. Matamoros P, Alvarez-Diaz MM, Ramos-Acetero JM. Role of nurses from Extremadura in the Spanish drug surveillance system. . *Enferm. Clin.*. 2007; 17(6):318-321.
13. González-Rubio F, Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, Navarro-Pemán C, López-Cabañas A, Prados-Torres, et al. Under-reporting of recognized adverse drug

- reactions by primary care physicians: an exploratory study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2011; 20:1287-1294.
14. Bateman DN, Sander GLS, Rawlins MD. Attitudes to adverse drug reaction reporting in the Northern Region. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1992; 34:421-426.
 15. Belton KJ, Lewis SC, Payne S, et al. Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39(3):223-226.
 16. Belton KJ; The European Pharmacovigilance Research Group. Attitude survey of adverse drug- reaction reporting by health care professionals across the European Union. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 52(6):423-427.
 17. Cosentino M, Leoni O, Banfi F, et al. Attitudes to adverse drug reaction reporting by medical practitioners in Northern Italian district. *Pharmacol. Res.* 1997; 35(2):85-88.
 18. Eland IA, Belton KJ, Grootheest AP, et al. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48(4):623-627.
 19. Williams D, Feely J. Under-reporting of adverse drug reactions: attitudes of Irish doctors. *Ir. J. Med. Sci.* 1999; 168(4):257-261.
 20. Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R, et al. Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56(9-10):729-732.
 21. Figueiras A, Tato F, Fontaiñas J, et al. Physicians' attitudes towards voluntary reporting of adverse drug events. *J. Eval. Clin. Pract.* 2001; 7(4):347-354.
 22. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, et al. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 51(1):81-86.
 23. Hasford J, Goettler M, Munter-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J. Clin. Epidemiol.* 2002; 55(9):945-950.
 24. Li Q, Zhang SM, Chen HT, et al. Awareness and attitudes of healthcare professionals in Wuhan, China to the reporting of adverse drug reactions. *Chin. Med. J.* 2004; 117(6):856-861.
 25. Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, et al. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case- control study in Portugal. *Drug Saf.* 2005; 28(9):825-883.
 26. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 60(6):653-658.
 27. Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, et al. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting: a case- control study in Portugal. *Drug Saf.* 2006; 29(4):331-340.
 28. Aziz Z, Siang TC, Badarudin NS. Reporting of adverse drug reactions: predictors of under-reporting in Malaysia. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2007; 16(2):223-228.
 29. Okezie EO, Olufunmilayo F. Adverse drug reactions reporting by physicians in Ibadan, Nigeria. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008; 17(5):517-522.
 30. Ekman E, Bäckström M. Attitudes among hospital physicians to the reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65(1):43-46.

31. Nichols V, Thériault-Dubé I, Touzin J, et al. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance: a qualitative study conducted in Canadá. *Drug Saf.* 2009; 32(7):579-590.
32. Oshikoya KA, Awobusuyi JO. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigéria. *B. M. C. Clin. Pharmacol.* 2009; 9(14):1-8.
33. Passier A, Napel M, Grootheest K, et al. Reporting of adverse drug reactions by general practitioners: a questionnaire- based study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2009; 32(10):851-858.
34. Vessal G, Mardani Z, Mollai M. Knowledge, attitudes, and perceptions of pharmacists to adverse drug reaction reporting in Iran. *Pharm. World Sci.* 2008; 31(2):183-187.
35. Gavaza P, Brown CM, Khoza S. Texas pharmacists' opinions on reporting serious adverse drug events to the Food and Drug Administration: a qualitative study. *Pharm. World Sci.* 2010; 32(5):651-657.
36. Su C, Ji H, Su Y. Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2010; 19(3):217-222.
37. Bello SO, Umar MT. Knowledge and attitudes of physicans relating of adverse drug reactions in Sokoto, north- western Nigéria. *Ann. Afr. Med., África.* 2011; 10(1):13-18.
38. Desai CK, Iyey G, Panchal J, et al. An evaluation of knowledge, attitude, and practice of adverse drug reaction reporting among prescribers at a tertiary care hospital. *Perspect. Clin. Res.* oct. 2011; 2(4):129-136.
39. Gravaza P, Brown CM, Lawson KA, et al. Influence of attitudes on pharmacist' intention to report serious adverse drug events to the Food and Drug Administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 72(1):143-152.
40. Oreagba IA, Ogunleye OJ, Olayemi SO. The knowledge, perceptions and practice of pharmacovigilance amongst community pharmacists in Lagos state, south west Nigeria. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* jan. 2011; 20(1):30-35.
41. García MP, Figueras A. The lack of knowledge about the voluntary reporting system of adverse drug reactions as a major cause of under-reporting: direct survey among health professionals. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2011; 20:1295-1305.
42. Pernas SIS, Herdeiro MT, Lopez-Gonzalez E, et al. Attitudes of Portuguese health professionals toward adverse drug reaction reporting. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34:693-698.
43. WHO. World Health Organization. WHO Programme Members: Countries participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring, with year of joining.. [citado 2013 Nov 18]. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>
44. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, et al. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. *Drug Saf.* 2012; 35(12):1171-1182.

45. Guadagnoli E, Cunningham S. The effects of nonresponse and late response on a survey of physician attitudes. *Evaluation & the Health Professions*. 1989; 12(3):318-328.
46. Castro, L.L.C. (Org.) *Fundamentos de farmacoepidemiologia*. 3.ed. Campo Grande: Vida e Consciência, 2006. 6p.
47. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, et al. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review.. *Drug Saf.* . 2013; 36(5):317-328.
48. Pagotto C, Varallo FR, Mastroianni PC. Impact of Educational Interventions on Adverse Drug Events Reporting. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, in *prelo*; 2013.
49. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess.* 2011; 15(20):1-234.
50. Conforti A, Opri S, D'Incau P, et al. Adverse drug reaction reporting by nurses: analysis of Italian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(6):597-602.
51. Bäckström M, Ekman E, Mjörndal T. Adverse drug reaction by nurses in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:613–618.
52. Stewart D, Maclure K, Paudual B, Hughes C, et al. Non-medical prescribers and pharmacovigilance: participation, competence and future need. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: (2): 268-274.
53. Reason J. Human error: models and management. *British Medical Journal*. 2000; 320: 768-770.
54. Andrés JM. Acerca de los sistemas de notificación y registro de sucesos adversos. *Revista de Calidad Asistencial*. Barcelona 2010, 24: 1-2.
55. Pedrós C, Vallano A, Cereza G, et al. An Intervention tom Improve Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting by Hospital Physicians. *Drug Safety*. 2009; 32(1): 77-83.

APÊNDICE B

Artigo publicado

BJPSBrazilian Journal of
Pharmaceutical Sciences
vol. 50, n. 2, apr./jun., 2014
doi number

Article

Safety assessment of essential medicines for elderly people: a bibliographic survey

Fabiana Rossi Varallo, Fernanda Mariana de Oliveira, Patrícia de Carvalho Mastroianni*

**School of Pharmaceutical Sciences, University of State of São Paulo "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, SP, Brazil,*

Certain medicines are considered potentially inappropriate (PIM) for elderly people as they increase the risk of adverse drug events (ADE) and because safer alternative therapies are available on the market. In this context, in order to identify the instruments that assess the quality of medical prescriptions for elderly and to determine which drugs are considered PIM, a bibliographic survey was conducted in PUBMED, LILACS and PAHO databases, in February and March/2010. The search strategy included the use of health descriptors and a manual search in the references cited by selected papers. During the period of data collection, 15 instruments were identified. In 2012, with the publication of the update of Beers criteria, this instrument was included in the study. We identified 163 PIM of 25 therapeutic classes, of which 125 (76.7%) are marketed in Brazil. Of these, 31 (24.8%) are essential medicines (RENAME 2012), of which 13 have safer therapeutic equivalents and 19 (15.2%) are over-the-counter drugs. Data suggest the need for inclusion of safer alternatives for the elderly in the national list of essential medicines and the pharmaceutical care for early detection of ADE in this age group, in order to contribute to the safe use of medicines.

Uniterms: Aged/medicines prescription. Medication/errors. Medicines/inappropriate prescribing. Medicines/adverse effects/control. Medicines/safety use. Medication/risk assessment/control. Pharmaceutical care.

APÊNDICE C

Capítulo de livro publicado



4

Análise da causalidade ou do grau de imputabilidade das reações adversas a medicamentos

FABIANA ROSSI VARALLO
PATRICIA MASTROIANNI

A análise da causalidade ou do grau de imputabilidade das reações adversas a medicamentos (RAMs) é o último propósito da farmacovigilância, já que é um importante componente para auxiliar as agências de vigilância sanitária na fiscalização e regulamentação do mercado farmacêutico. Afinal, é uma atividade que contribui para a avaliação do risco/benefício da utilização dos medicamentos,¹ a qual poderá implicar em futuras recomendações relacionadas aos fármacos que estão sujeitos à vigilância pós-comercialização,² principalmente os considerados novos, ou seja, com menos de cinco anos de obtenção de registro (ver Cap. 10).

Conceitualmente, a classificação das RAMs de acordo com as categorias de causalidade tem como objetivo analisar a probabilidade de determinado fármaco ter causado um efeito adverso observado.³ A relação causal pode ser atribuída a um medicamento ou a vários outros, nos casos de usuários polimedicados, como ocorre nas interações medicamentosas.² Além disso, pode estar relacionada com a classificação quanto ao mecanismo pelo qual a reação é produzida, ou seja, tipo A (quando o efeito adverso é uma consequência direta da utilização do medicamento) e tipo B (que são as RAMs idiossincráticas, que dependem da predisposição dos usuários em desenvolvê-las) (ver Cap. 2).

APÊNDICE D

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, da pesquisa intitulada **“Proposta para a Implantação de um Serviço de Farmacovigilância no Hospital Estadual de Américo Brasiliense”**. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine, no final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Se houver alguma dúvida, você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Lauro de Souza Lima, pelo telefone (14) 3103-5921 ou a pesquisadora responsável Prof. Dra Patrícia de Carvalho Mastroianni, pelo telefone (16) 3301-6977.

- Os objetivos desta pesquisa são: implantar um serviço de farmacovigilância no Hospital Estadual de Américo Brasiliense, para detecção, prevenção e avaliação dos eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos.
- Sua participação nesta pesquisa não é obrigatória.
- Sua recusa não trará nenhum prejuízo ao seu trabalho e não gerará gastos para você.
- A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento.
- Ao participar desta pesquisa, você deverá responder algumas perguntas sobre o seu conhecimento sobre farmacovigilância e sobre a rotina hospitalar.
- Esta pesquisa contribuirá para melhorar a segurança dos pacientes na instituição e para a aquisição de conhecimento em farmacovigilância para os funcionários.
- As informações obtidas por esta pesquisa poderão ser apresentadas em congressos ou publicadas em revistas científicas, porém será garantido o sigilo de sua identidade, assegurando, assim, sua privacidade e a confidencialidade dos dados.
- Você poderá receber explicações adicionais dos pesquisadores assim que queira solicitar, além disso, terá acesso aos resultados se assim o desejar.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo **“Proposta para a Implantação de um Serviço de Farmacovigilância no Hospital Estadual de Américo Brasiliense”**, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelos pesquisadores _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, e que não haverá riscos decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade em minha atuação profissional.

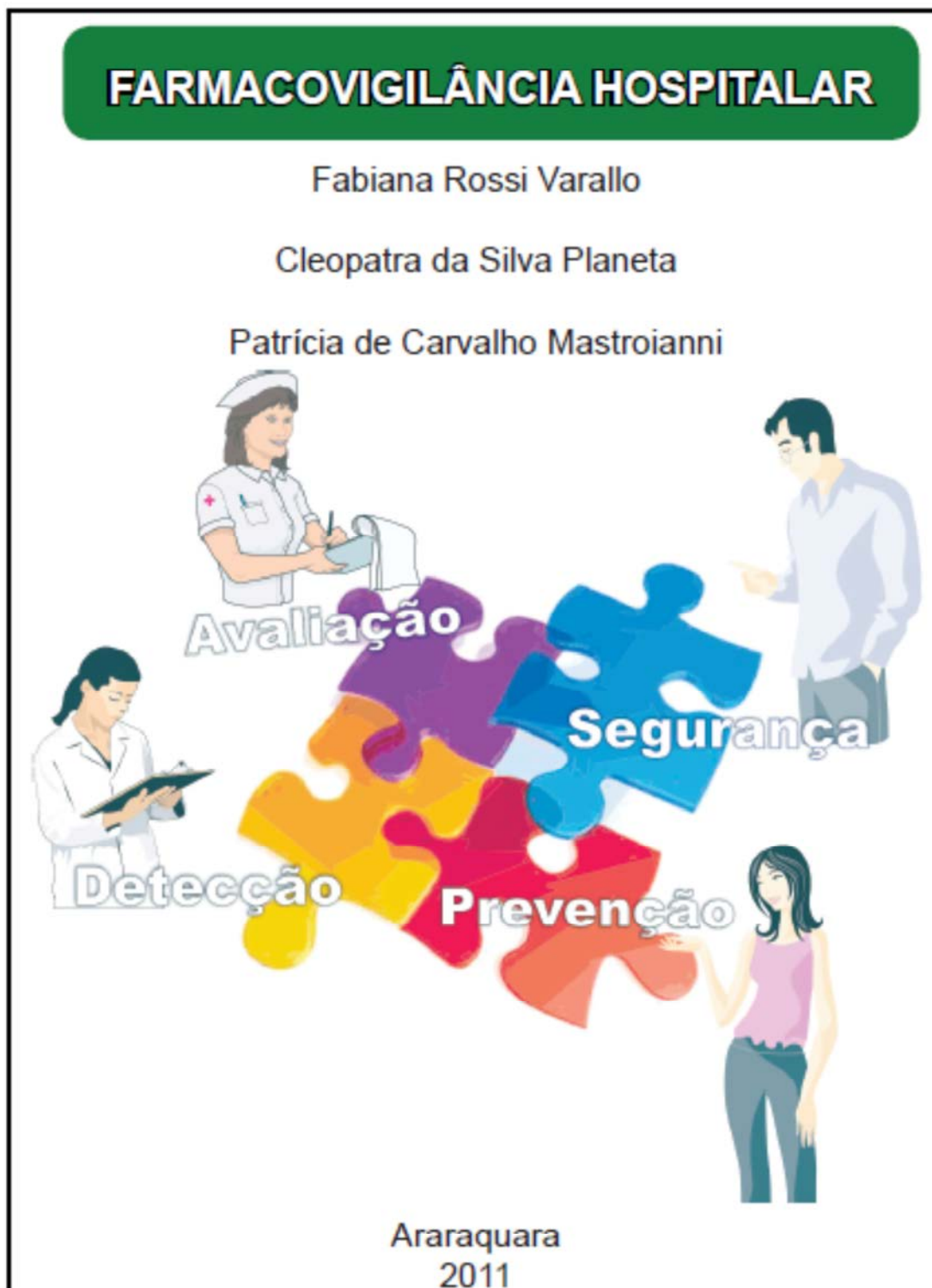
Américo Brasiliense, _____ de _____ de _____

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Nome e assinatura do pesquisador responsável pela pesquisa: _____

APÊNDICE E

Material educativo



APÊNDICE F

Questionário de conhecimento, atitude e habilidade em farmacovigilância

CICLO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA EM FARMACOVIGILÂNCIA
 Conhecimento-Atitude-Habilidade para a análise da segurança do medicamento

ANO
 2011

INFORMAÇÕES GERAIS

- 1) Iniciais do nome: Idade: Sexo: F M
- 2) Assinale a sua profissão:
- Enfermeiro Farmacêutico Fisioterapeuta Fonoaudiólogo Médico Nutricionista
- Técnico de enfermagem Técnico de farmácia Terapeuta ocupacional Psicólogo
- 3) Indique o ano em que se graduou:
- 4) Realizou Pós-Graduação?
- Não Sim. Qual?
- 5) Atua em outros serviços?
- Não Sim. Qual?
- 6) Recebeu treinamento em Farmacovigilância?
- Sim. Onde? Graduação Pós-Graduação Curso de Extensão Carga horária:
- Não. Qual fonte utiliza para conhecimento em Farmacovigilância?

CONHECIMENTOS

- 1) O que é Farmacovigilância?
- _____
- _____
- _____
- 2) A prática da Farmacovigilância promove benefícios?
- Sim. Qual(is)? _____ Para quem? _____
- Não
- 3) Quem pode notificar? (Sue 2010)
- _____
- _____
- 4) O que se pode notificar?
- _____
- _____
- 5) O que você entende por:
- a) Evento adverso a medicamento? _____
- _____
- b) Reação adversa a medicamento? _____
- _____
- c) Erros de medicação? _____
- _____
- d) Desvios da qualidade de medicamentos (queixas técnicas)? _____
- _____
- e) Suspeita de inefetividade terapêutica? _____
- _____

APÊNDICE F

Questionário de conhecimento, atitude e habilidade em farmacovigilância

CICLO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA EM FARMACOVIGILÂNCIA
 Conhecimento-Atitude-Habilidade para a análise da segurança do medicamento

ANO
 2011

6) Qual é a correlação que existe entre Farmacovigilância e segurança do medicamento?

7) Como você explicaria o porquê de um medicamento não produzir o efeito esperado?

8) Em quais etapas do processo de utilização de medicamentos podem ocorrer os erros de medicação?

ATTITUDES

1) Você, alguma vez, já realizou alguma notificação de farmacovigilância?

Sim.
 Quantas vezes? _____
 Para onde notificou? _____

Não

2) Você já identificou um evento adverso a medicamento e não notificou? Por quê?

3) Quais os fatores (ou situações) que lhe encorajaria para realizar uma notificação de Farmacovigilância?

4) Quais fatores você aponta como empecilhos para a notificação de Farmacovigilância no hospital?

5) Segundo o código de ética de sua profissão, qual a importância que você daria para a notificação em Farmacovigilância?

HABILIDADES

Leia o caso clínico abaixo e preencha os campos da Ficha de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos do Centro de Vigilância Sanitária. Aponte, com a letra **I**, as informações contidas nos campos que você considera **IMPRESINDÍVEIS** para o preenchimento; com a letra **N** àquelas que são **NECESSÁRIAS** e com a letra **R** as elegidas como **RECOMENDÁVEIS** para a descrição da reação adversa a medicamento.

“MCP, 56 anos, sexo feminino, com histórico de hipertensão, insuficiência cardíaca e diabetes mellitus do tipo II, foi admitida na clínica médica de um hospital, apresentando, nos últimos três dias, dor abdominal irradiada para as costas, náusea, vômito, icterícia, anorexia, sudorese, fraqueza, dor de cabeça e estado febril (38,7° C). Os medicamentos em uso, nos últimos seis meses são: digoxina 0,25 mg (diariamente- exceto às quintas-feiras e sábados), hidroclorotiazida 25mg (1x ao dia) e combinação de rosiglitazona/metformina 2mg/500mg. Nos dois meses anteriores à hospitalização, foram iniciados alfacalcidol 0,2mcg e cálcio 1000 mg, para profilaxia de osteoporose. A paciente negou consumo de bebidas alcoólicas e cirurgias abdominais prévias. Os exames laboratoriais revelaram níveis séricos de amilase de 549U/L, glicose de 166mg/dL, WBC 14.400, bilirrubina 4,2mg/dL. Exceto para o valor de cálcio (12mg/dL), os outros exames realizados apresentaram valores dentro da normalidade. A ultrasonografia abdominal mostrou edema pancreático e descartou cálculos, cistos e obstrução intestinal. Não foi observada dilatação biliar. Os médicos consideraram que a pancreatite foi induzida por medicamentos, depois da exclusão de outros fatores causais (ingestão de etanol, colelitíase, hiperlipidemia e trauma abdominal). Suspendeu-se a administração de hidroclorotiazida. O alfacalcidol e o cálcio também foram descontinuados até que os níveis séricos se tornassem normocalcêmicos. Após 48 horas da suspensão da hidroclorotiazida, a situação clínica da paciente melhorou e, depois de 72 horas, o valor da amilase retornou à normalidade. Dois dias mais tarde a paciente recebeu alta hospitalar.”

(Bojita et al. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18: 353-358)

APÊNDICE G

Ficha de notificação de EAM

1) Dados do paciente:						
Nº Prontuário	Idade	Gênero	Etnia	Leito	Peso	Altura
Histórico clínico (patologias, co-morbidades, alergias medicamentosas, insuficiências renal e/ou hepática)						

2) Notificação de suspeita de reação adversa a medicamento (RAM):

Relato das suspeitas de reações adversas a medicamento (RAM)

RAM (descrição dos sinais e sintomas)	Início	Término	Necessitou tratamento? Descrever

Relate brevemente o episódio, informando dados de exames laboratoriais relevantes.

Preencher, na tabela, os medicamentos que o paciente fez ou faz uso (incluindo automedicação).

Medicamentos	Dose	Via de administração	Início	Término	Lote	Validade	Fabricante	Indicação do uso

Outras informações importantes: Marque a opção:

RAM	Sim	Não	Desconhecido
Está relacionada com a morte do paciente?			
Motivou ou prolongou a hospitalização?			
Ameaçou a vida?			
Causou incapacidade temporária ou permanente?			
Não foi grave			
Melhorou após a descontinuação do medicamento ou redução da dose?			
Melhorou ou desapareceu após o ajuste de dose?			
Reapareceu quando o fármaco foi re-administrado?			

3) Notificação de queixa técnica (QT)

Medicamento/dose	Forma farmacêutica	Lote	Validade	Fabricante	Problema identificado

Descrição detalhada do desvio da qualidade

APÊNDICE G

Ficha de notificação de EAM

4) Notificação de suspeita de inefetividade terapêutica (IT)

A inefetividade foi parcial ou total? _____

Informe, na tabela abaixo, os dados do medicamento com suspeita de IT.

Medicamentos	Dose	Posologia	Via de administração	Horário da administração	Lote	Prazo de validade	Fabricante

Descreva, sucintamente, as condições de armazenamento do medicamento (temperatura, protegido da luz e da umidade).

Informe, preenchendo a seguinte tabela, os demais medicamentos utilizados concomitantemente pelo paciente.

Medicamentos	Dose	Via de administração	Início	Término	Lote	Validade	Fabricante	Indicação do uso

5) Notificação de erros de medicação

Quando o erro ocorreu? Faça uma breve descrição do evento, indicando o medicamento envolvido (data de início e fim de uso, indicação terapêutica e via de administração). O erro acometeu o paciente ou foi interceptado antes? Se afetar, descrever os eventos nocivos.

Assinale as opções do tipo de erro observado e identifique a causa de sua ocorrência

Erros de medicação	Opção	Causas dos erros de medicação	Opção
Prescrição, dispensação ou administração do medicamento errado		Abreviações na prescrição	
Prescrição, dispensação ou administração de dose errada		Nomes similares	
Prescrição de interação medicamentosa		Embalagem semelhante	
Preparação do medicamento incorreta		Falta de identificação	
Administração em horário incorreto		Ilegibilidade	
Via de administração incorreta		Erros de cálculo/diluições	
Paciente não cumpridor da farmacoterapia		Distrações	
		Sobrecarga de trabalho	

6) Dados do Notificador

Nome: _____
 Enfermaria: _____ Ramal: _____
 Profissão: _____
 Turno de trabalho: _____ Data da notificação: _____

APÊNDICE H

Carta convite



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Araraquara



Prezado (a) _____

O (a) senhor (a) está convidado para participar do Ciclo de Educação Continuada em Farmacovigilância, o qual será realizado em quatro módulos. Cada módulo durará cerca de uma hora, nos quais os seguintes temas serão abordados:

- 1° Módulo: Conceitos em farmacovigilância e identificação dos conhecimentos, atitudes e habilidades para a promoção da análise da segurança dos medicamentos.
- 2° Módulo: Como preencher a ficha de notificação de problemas relacionados a medicamentos e logística da implantação do serviço de farmacovigilância.
- 3° Módulo: Avaliação do impacto do ciclo de educação continuada e do serviço prestado.
- 4° Módulo: Discussão e resolução de dúvidas.

Cada módulo contará com, no máximo 20 pessoas. Portanto, haverá turmas diferentes para que o ciclo seja ministrado para todos os profissionais de saúde que atuam no Hospital Estadual de Américo Brasiliense. A turma para a qual o (a) senhor (a) optou (a) terá as atividades desenvolvidas nas seguintes datas:

Dias	___-feira	___-feira	___-feira	___-feira
Horário	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
	Módulo 1	Módulo 2	Módulo 3	Módulo 4

Caso haja algum imprevisto e não seja possível assistir um módulo, é possível refazê-lo como reposição. Entretanto, pedimos a gentileza de comparecer na data agendada, para que seja possível a implantação efetiva do Serviço de Farmacovigilância neste hospital. Além disso, ao término do ciclo, será fornecido um certificado de participação, caso haja presença em, pelo menos, 75% do ciclo.

Contamos com a sua presença!

Atenciosamente

Fabiana Rossi Varallo
Pós-graduanda em Ciências Farmacêuticas (FCFar-UNESP)

APÊNDICE I

Artigo submetido para periódico

EFFICIENCY OF GLOBAL TRIGGER TOOLS IN PREVENTING ADVERSE DRUG REACTION UNDERREPORTING IN A HOSPITAL

Varallo FR, Pagotto C, Mastroianni PC.

ABSTRACT

PURPOSE: To estimate adverse drug reaction (ADR) underreporting comparing intensive monitoring with global trigger tools (GTT) and spontaneous reporting; evaluating the positive predictive value (PPV) of GTT in ADR detection.

METHODS: A cross-sectional study was performed in a medium complexity public hospital, during six months. Intensive monitoring was carried out in two stages: (i) screening of medical records with nine GTT of Institute for Healthcare Improvement (international normalized ratio -INR >6; serum creatinine >1.2 mg/dL; sodium polystyrene; oversedation; transfer to higher level of care; rash; abrupt medication stop; white blood cells <3000 106/ μ l and serum glucose <50 mg/dL); and (ii) analysis of medical record to verify causal association between the event detected and drug use. Signals identified by GTT were compared with ADR spontaneously reported in the same period, in order to estimate underreporting rate.

RESULTS: 2,464 medical records were analyzed which corresponded to 3,318 hospitalizations. A total of 837 triggers and 356 ADR were found. A trigger was never found (transfer to high complexity ward or institution) and PPV ranged from 0.00-0.75. Six ADR were spontaneously reported, of which one was also detected by GTT. Only one out 71 potential ADR was reported by health professionals.

CONCLUSION: Use of GTT contributes to increase 10.5% ADR detection. However, in order to optimize and increase performance of the tool, it is need the assessment of efficiency of each one, according to profile of health institutions, as well as to know confounding variables which may decrease signal detection with the technique.

KEY-WORDS: pharmacovigilance; product surveillance, postmarketing; risk assessment; drug therapy; hospitalization. technology, health care.

INTRODUCTION

Spontaneous adverse drug events (ADE) reporting is the most commonly method used for assessing the risk/benefit of drugs, since it is able to earlier recognize intrinsic safety problems of drugs and to evaluate issues associated with their inappropriate use. However, the main limitation of the passive method is the underreporting of cases, because it depends on the motivation of those who notify¹.

Only 6% of adverse drug reactions (ADR) are reported² or one in 20 events³. Thus, voluntary reporting describes a small—and by no means representative— minority of the universe of harm to patients⁴.

Furthermore, the quality of clinical information from ADE reports is poor, since sometimes lacks essential data, such as: temporal relationship, responses to challenges and/or re-challenge, and underlying patient condition, each of which are essential for identification of the causality of suspected drugs^{5,6}.

Therefore, the World Health Organization (WHO) recommends the use of additional methods to monitor the quantitative aspects of medicine safety, to better identify specific risk factors and high-risk groups, and to characterize ADEs associated with specific medicines and in specific populations¹, in order to improve the risk communication. Scientific literature highlights the retrospective analysis of medical records, the use of trigger tools or a combination of both techniques⁷.

The Institute for Healthcare Improvement (IHI) developed a method of ADE intensive monitoring, describing 24 trigger tools for detection of negative outcomes related to pharmacotherapy. Trigger tools include medications, laboratory parameters and information about the care and clinical outcome⁸.

This technique has demonstrated to be more practical and less laborious to detect ADR^{8,9} when compared with retrospective analysis of medical records, which is more expensive and requires more time¹⁰. Furthermore, the active surveillance with the aid of trigger tools is more effective in hospitals, since the method can identify ten times more ADE when compared with spontaneous reporting⁷.

In Brazil and Latin America countries, there are no studies which compare ADR identification by voluntary report with the efficiency of trigger tools in signal detection. Moreover, confounding variables that may contribute to decrease the performance of trigger tools were not described. Therefore, the aims of the study were: 1) to estimate ADR underreporting in a hospital, comparing ADR prevalence detected by the intensive monitoring with global trigger tools with prevalence of ADR reported by health professionals and; 2) to evaluate the positive predictive value of the trigger tools selected for ADR recognition.

METHODS

A cross-sectional study was performed in a medium complexity public hospital, with 30 clinical and surgical specialties and 104 beds, during six months. The institution has electronic medical records system (prescription, clinical outcomes and laboratory parameters,

where all health professionals register their assistance). In 2012, policy of risk management was implemented, including the institutional program of pharmacovigilance.

Data collection was carried out in order to estimate the prevalence of ADR by intensive monitoring with global trigger tools (GTT) and passive methods of pharmacovigilance (ADR report). In order to perform the analysis, the number of ADR spontaneous reports made by health professionals and the events detected by global trigger tools were verified.

ADR prevalence by active method (GTT) was performed applying nine global trigger tools developed by IHI and retrospective analysis of medical records for intensive monitoring. All medical records of patients aged > 18 years, who had been hospitalized in November/December 2011 and January 2012 and from May to July/2012 were enrolled in the study.

The risk management team selected the following trigger tools: 1) INR (international normalized ratio) >6; 2) serum creatinine >1.2 mg/dL; 3) sodium polystyrene; 4) oversedation, lethargy, falls; 5) transfer to higher level of care; 6) rash; 7) abrupt medication stop; 8) WBC (white blood cells) <3000 $10^6/\mu\text{l}$ and 9) serum glucose <50 mg/dL.

Data collection occurred in two stages and was performed with the aid of an instrument developed to guide the ADR evaluation process. The form contained information regarding the GTT used, such as: 1) reference values of triggers related to laboratory parameters and the drugs that may cause changes in these values; 2) terminology (synonyms) related to ADR clinical screening [for example: a) to the trigger cutaneous rash, the synonyms that could be found in the medical records were: drug eruption, erythema, redness and itching, allergic reaction; b) to the trigger oversedation, lethargy falls, the terminology with the same meaning could be numbness]; 3) brand names of sodium polystyrene standardized in the institution, since in the clinical evolution is not common the use of international nonproprietary names of drugs; 4) clinical manifestations related to hyperkalemia, hypoglycemia and renal failure; and 5) the events that could activate the triggers, whose etiology was not related to the drug use [eg: a) for creatinine: acute or chronic renal failure, acute renal failure pre-renal, post-renal or intra-renal; b) for leukopenia: immunosuppression caused by pathologies, among others].

The first stage of data collection corresponded to the screening of medical records with the nine GTT selected. When at least one of them were identified in the medical record, the second phase of data collection (medical record assessment) were carried out, whose objective was to verify causal association between the event detected and the drug use.

Causality assessment of events detected by GTT was performed by clinical judgment and considered: 1) the temporal relationship between the occurrence of the event and the drug use; 2) ADR previously described in official literature (Uptodate database); 3) pharmacological plausibility (whether the action mechanism of the drug may produce the event); 4) alternative causes that could explain the occurrence of the event (patient's clinical conditions, use of concomitant medicines, among others); and 5) physician's clinical evolutions. In addition, periodic discussions among researchers were conducted, in order to promote consensus among the causal association.

ADR was defined as any noxious, unintended, and undesired effect of a drug, which occurs at doses used in humans for prophylaxis, diagnosis, or therapy¹¹. The concept of harm used was a temporary or permanent disorder in the physical or psychological functioning or structure of the human body¹². Abrupt medication stop was considered the discontinuation of a drug which was not expected, excluding: exchange of drug to another of the same chemical group, with similar pharmacokinetic or pharmacodynamic; prescriptions "if necessary" and drugs not administered due to administrative reason¹².

After ADR detection, the positive predictive value (PPV) of each GTT was evaluated, as well as the ADR prevalence detected by intensive monitoring. Calculi were performed according to following formulas:

$$\text{PPV}_{\text{trigger tools}} = \frac{(\text{number of ADR detected by GTT in the period})}{(\text{number of triggers detected in the period})} \times 100\%$$

$$\text{Prevalence}_{\text{GTT method}}^{\text{ADR}} = \frac{(\text{number of ADR reported in the period})}{(\text{number of hospitalization in the period})} \times 100\%$$

ADR prevalence detected by passive method was also estimated, took into account all ADR reports performed by health professionals in the same period of data collection. The calculus performed is demonstrated in the follow expression:

$$\text{Prevalence}_{\text{ADR reporting}}^{\text{ADR}} = \frac{(\text{number of ADR reported in the period})}{(\text{number of hospitalization in the period})} \times 100\%$$

A comparison between ADR prevalence estimated by GTT and spontaneous reporting was made, in order to verify the ADR underreporting rate, using the follow expression:

$$\text{ADR}_{\text{underreporting rate}} = \frac{(\text{n}^\circ \text{ADR detected by GTT} - \text{n}^\circ \text{ADR reports in the period})}{(\text{number of hospitalization in the period})} \times 100\%$$

The study (protocol E-015/10) was approved by the Ethics Committee in Research of the Instituto Lauro de Souza Lima.

RESULTS

In the period under study, 2,464 medical records were analyzed, which correspond to 3,318 hospitalizations. The intensive monitoring with GTT identified 837 possible ADR. After causal assessment, 356 events were drug-related. Therefore, ADR prevalence estimated by GTT was 10.7% (356/3.318).

Serum creatinine >1.2 mg/dL was the commonest trigger observed. However, after examining the likelihood of the events detected, a lower causal association was observed. The main confounding variable associated with this trigger was renal failure acute with pre-renal

component (such as: heart failure or infection - pneumonia) which get better with hydration or compensation of the patient's clinical condition.

On the other hand, trigger related to coagulation time (INR >6) was less found in the medical records, but showed higher positive predictive value. This can be explained, because when the changes in INR values were verified (usually up to 3.5), oral anticoagulants were discontinued by physicians, in order to avoid extrapolating the therapeutic range of warfarin.

Abrupt medication stop was usually detected in association with other trigger tools. The most frequent cases identified during the study were: 1) somnolence related to the use of psychotropic medication or hypoglycemia (insulin), conditions that necessitate discontinuation of the drug (schedule or treatment); 2) worsening of renal function, being discontinued diuretics (furosemide and spironolactone) and inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (enalapril); 3) presence of bruising, petechiae, bleeding and changes in INR, being discontinued heparin, enoxaparin and warfarin and, 4) rash, which could characterize allergic cutaneous reactions, mainly related to the use of antibiotics, which were replaced by another different therapeutic class.

GTT related to transfer to higher level of care did not allow the identification of any ADR. The transfers to higher level of care observed (intensive critical care, semi-intensive or to tertiary hospitals) were related to worsening of the patient's conditions that were not drug-induced.

The main confounding factors detected by the nine GTT were: 1) to WBC $<3000 \times 10^6/\mu\text{l}$: infectious diseases (AIDS and Dengue fever); 2) for serum glucose $<50\text{mg/dL}$: prolonged fast, hypoglycemia associated with the worsening patient's conditions; 3) oversedation, lethargy, falls: secondary to worsening of the patient's conditions, scheme sedation; 4) for rash: skin infections, mechanical phlebitis, 5) to abrupt medication stop: clinical improvement; 6) for sodium polystyrene: hyperkalemia associated with worsening of renal function non-drug related; and 6) for INR >6: laboratory tests errors and hepatic diseases.

Drug classes identified as commonly responsible to ADR occurrence were: 1) INR >6 (anticoagulants: warfarin, enoxaparin, heparin; 2) WBC $<3000 \times 10^6/\mu\text{l}$ (antivirals: acyclovir); 3) sodium polystyrene (antihypertensive ACE inhibitors: enalapril; anticoagulants: heparin, enoxaparin, warfarin; potassium-sparing diuretics: spironolactone; cardiotonics: digoxin; 4) rash (amoxicillin, azithromycin, clindamycin; pyrazinamide, ciprofloxacin); 5) serum glucose $<50\text{mg/dL}$ (insulins: intermediate-acting, fast-acting, regular); 6) creatinine $>1.2 \text{ mg/dL}$ (antihypertensive ACE: captopril, enalapril; diuretics: furosemide); 7) oversedation, lethargy, falls (nervous system active substances, with enhanced sedation severely after these drugs associations, such as neuroleptics: haloperidol, risperidone; anxiolytics: lorazepam, diazepam; hypno-analgesics: morphine); 8) abrupt medication stop (drugs mainly associated with activation of the GTT already cited).

Regarding passive method, in the period analyzed six ADR spontaneous reports were received by risk management of the hospital. Only one of them was also detected by GTT, which was related to cutaneous rash possibly caused by clindamycin or ciprofloxacin. Other five ADR reported were phlebitis (N = 3), whose causal relationship was mainly associated with the use of antibiotics (azithromycin, ceftriaxone and meropenem) and tachycardia /

dyspnea (N = 2), arising from azithromycin (unlikely) and formoterol. Therefore, ADR prevalence estimated by passive method was 0.2% (6/3318).

Considering ADR underreporting rate, it was observed that only one out 71 ADR with potential to be reported by health professionals were notified. Therefore, the use of GTT contributed to increase 10.5% ADR detection in the hospital under study.

DISCUSSION

Global trigger tools has been shown able to increase rate of ADR recognition in hospitals^{7,8,13}. Our findings corroborated previous studies and showed a high rate of ADR-underreporting by voluntary surveillance, once just one out 71 possible ADR was reported by health professionals. The recent implementation of risk management in the hospital under study; the lack of qualified professionals to early recognize drug related problems and the new Brazilian National policies/guidelines regarding risk management and patient safety¹⁴ may explain the poor adherence in pharmacovigilance service.

Performance of GTT depends on the epidemiology profile of institution; the patient's characteristics; the specialty of the wards; the drugs standardized in the hospital and the method applied to ADE detection¹³. Therefore, health institutions should select those are most appropriated to contribute for identification of harm related to drug use. As positive predictive value of trigger tools may vary among different hospitals^{10,13,15}, they should not be used as a benchmarking among tertiary health care level⁸.

In this context, our findings showed that the events associated with patient transfers to higher health care levels or institutions were ineffective trigger for identifying ADR in the hospital under study. This fact can be explained by the complexity of the institution (medium complexity), which not provides clinical care for serious conditions that require most advanced health technologies.

Regarding the events related to creatinine > 1.2 mg/mL, an important limitation should be considered. It is considered acute failure renal two subsequent measurements of creatinine with an increase of 0.5 mg/dL between them¹⁶. Therefore, even the parameter is under 1.2 mg/mL, the rise in the values may be associated with drug use. Therefore, a research was carried out employing the Bellomo's concept, in order to accurately identified ADR¹⁰. Furthermore, although creatinine > 1.2 mg/mL could be activated by several confounding factors, as observed in our study, it is an important indicator to clinical assessment.

On the other hand, the INR >6 demonstrated the best positive predictive value. However, our finding may be under-estimated, since in the sample analyzed, side effects related to anticoagulants drugs appeared with INR measures < six. In several cases, physicians discontinued the treatment when INR extrapolated the therapeutic range of warfarin (2,0 – 4,0); due to the higher risk of bleeding and to avoid drug related problems. Thus, to the hospital under study, the trigger related to this laboratory parameter may be INR > 3.5. The adaptation of global trigger tools list in different settings of tertiary level of health care may contribute for ADR identification in hospitalized patients.

Moreover, for patient with leukopenia (WBC <3000×10⁶/μl) we verify that the drug responsible for the decrease in white blood cell count was not suspended. The discontinuation

would only be justified considering the CD₄ linfocit count, being required, including, the association of antibiotic prophylaxis with sulfamethoxazole and trimethopim.

Owing to five ADR reported by health professionals were not detected with trigger tool screening, the passive and active methods are complementary. Therefore, both of them should be used in association, as WHO recommend¹, in order to improve risk communication. Therefore, strategies to encourage the reporting of drug related problems by health professionals are need, in order to change their attitudes/behavior in post-marketing surveillance¹⁷. Furthermore, it is important to know the confounding variables that may decrease performance of trigger tools, in order to optimize and improve the search strategy of drug related problems, according to the needs of health care and to contribute for patient safety.

CONCLUSION

Intensive monitoring with global trigger tools improves risk communication in pharmacovigilance, once increase 71-fold the probability to detect ADR. However, efficiency assessment of each trigger tools and the recognition of confounding variables associated with poor performance may optimize the use of this tool in detecting and preventing drug related problems.

REFERENCES

1. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf.* 2013; 36(2): 75-81.
2. Hazell L, Shaki SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29:385-386.
3. Romero AV, Malone DC. Accuracy of adverse-drug-event reports collected using an automated dispensing system. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(13): 1375-80.
4. Kilbridge PM, Classen DC. Automated surveillance for adverse events in hospitalized patients: back to the future. *Qual Saf Health Care.* 2006 June; 15(3): 148–149.
5. Yun IS, Koo MJ, Park EH, Kim SE, Lee JH, Park JW, et al. A comparison of active surveillance programs including a spontaneous reporting model for phamacovigilance of adverse drug events in a hospital. *Korean J Intern Med.* 2012; 27(4):443-50
6. Gerritsen R, Faddegon H, Dijkers F, van Grootheest K, van Puijenbroek E. Effectiveness of pharmacovigilance training of general practitioners: A retrospective cohort study in the Netherlands comparing two methods. *Drug Saf.* 2011; 34(9):755-62.
7. Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals maybe ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood).* 2011;30 (4):581-9.
8. 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: 194–200.

9. Resar RK, Rozich JD, Simmonds T, Haraden CR. A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006; 32(10):585–590.
10. Giordani F, Rozenfeld S, de Oliveira DF, da Silva Versa GL, Terencio JS, Caldeira Lde F, et al. Surveillance of adverse drug events in hospitals: implementation and performance of triggers. *Rev Bras Epidemiol*. 2012; 15(3):455-67.
11. WHO. International drug monitoring: the role of the national centers. WHO Technical Report Series n. 498. Geneva: WHO, 1972.
12. Rozenfeld S, Chaves SM, Reis LG, Martins M, Travassos C, Mendes W, et al. Adverse effects from drugs in a public hospital: pilot study. *Rev Saude Publica*. 2009; 43(5):887-90.
13. Franklin BD, Birch S, Schachter M Barber. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *International Journal of Pharmacy Practice* 2010; 18: 305–311.
14. Brazil. Health Ministry. ANVISA. Resolution number 36, 25th July/2013. Diário Oficial da União, Brasília, 26 de Julho de 2013.
15. Nwulu U, Nirantharakumar K, Odesanya R, Mcdowell SE, Coleman JJ. Improvement in the detection of adverse drug events by the use of electronic health and prescription records: An evaluation of two trigger tools. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 255–259.
16. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Group Crit Care* 2004; 8(4): 204-12.
17. Pagotto C, Varallo FR, Mastroianni PC. Impact of Educational Interventions on Adverse Drug Events Reporting. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013; 29 (4) 410-417.

TABLE 1. Positive predictive value (effectiveness) of the trigger tools applied to identify ADR in medical records of hospitalized patients.

Trigger Tool	Trigger	ADR	PPV
INR > 6	12	9	0.75
Abrupt medication stop	271	201	0.74
Serum glucose < 50mg/dL	29	21	0.72
Sodium polystyrene	28	18	0.64
Rash	33	18	0.55
Fall, lethargy, somnolence	97	50	0.52
WBC<3000/mL	21	10	0.48
Creatinine > 1,2 mg/dL	291	29	0.10
Transfer to higher level of care	55	0	0.00
TOTAL	837	356	0,43

PPV: positive predictive value

APÊNDICE J

Formulário de coleta de dados

INFORMAÇÕES IMPORTANTES

1) poliestireno de sódio:

- Utilizado no tratamento de hipercalcemia (excesso de potássio) relacionada ao prejuízo renal ou ao uso de medicamentos (diuréticos não poupadores de potássio – espironolactona; β -bloqueadores – propranolol e atenolol - e inibidores da enzima conversora de angiotensina – captopril e enalapril).
- Pode ser utilizado pelas vias oral (forma farmacêutica = pó) ou retal (forma farmacêutica = enema).

2) Potássio sérico:

- Este exame mede os níveis séricos de potássio, o cátion intra-celular mais importante do organismo, pois mantém o equilíbrio osmótico celular e a atividade muscular, a atividade enzimática e o equilíbrio ácido básico. Também influencia a função renal.
- Valores de referência \rightarrow 3,5 a 5,0 mEq/L.
- **Portanto, níveis acima de 5,0 mEq/L indicam hipercalcemia (que pode ser um evento adverso a medicamento).**

3) Creatinina sérica:

- Este exame permite a análise dos níveis séricos de creatinina e fornece indicação de lesão renal.
- Valores de referência \rightarrow para adultos do sexo masculino: 0,8 a 1,2 mg/ml.
 \rightarrow para adultos do sexo feminino: 0,6 a 1,0 mg/dl.
- **Portanto, níveis acima de 1,2mg/dL indicam prejuízo renal (talvez pelo uso de fármacos nefrotóxicos).**

4) International Normalized Ratio (INR):

- O INR é a relação do TP do paciente com o TP do “pool” normal, elevado ao ISI.
- Objetivo do teste: monitorar a terapia com anticoagulantes orais.
- Valores de referência
 \rightarrow Anticoagulação pré-operatória: Alvo=2,5 (Limite=2,0 a 3,0);
 \rightarrow Prevenção primária e secundária de trombose arterial: Alvo=2,5 (Limite=2,0 a 3,0);
 \rightarrow Acidente tromboembólico agudo e prevenção de tromboes venosas recidivantes: Alvo=3,0 (Limite=2,0 a 4,0);
 \rightarrow Próteses valvulares cardíacas e prevenção de tromboembolismo arterial - Alvo=3,5 (Limite=3,0 a 4,5).
- **Portanto, valores de INR superior a 6 indicam risco de hemorragia por sobredosagem a antitrombóticos (heparina, varfarina ou ácido acetilsalicílico).**

5) Contagem de células brancas (WBC)- leucograma:

- Este exame indica a quantidade de leucócitos em um microlitro (milímetro cúbico) de sangue total.
- Objetivos: determinar infecção ou inflamação e/ou monitorar a resposta à quimioterapia, radioterapia ou outros tipos de terapia.
- Valores de referência: 4.000 a 10.000/ml.
- **Portanto, valores abaixo de $3000 \times 10^6/\mu\text{l}$ podem indicar neutropenia associadas a patologias ou uso de quimioterápicos (ganciclovir)**

6) Controle da glicemia:

- Valores de referência: \rightarrow glicemia de jejum: 70mg/dL e 99mg/dL.
- **Valores abaixo de 50mg/dL podem indicar hipoglicemia aos antidiabéticos orais ou insulino terapia.**

7) Sedação, quedas, letargia:

- Sinônimos: fraqueza, sonolência, letargia. Sintomas relacionados à hipoglicemia devido ao uso de insulina e/ou antidiabéticos orais (por exemplo: glibenclamida, metformina).
- Estes sintomas também podem estar associados ao uso de medicamentos depressores do sistema nervoso central, a saber:
 \rightarrow Anti-histamínicos: dexclorfenidamina.
 \rightarrow Antipsicóticos convencionais: clorpromazina, prometazina, pericinizina, levomepromazina, haloperidol.
 \rightarrow Barbitúricos: fenobarbital (ação prolongada), pentobarbital (ação intermediária) e tiopental (ação ultracurta).
 \rightarrow Benzodiazepínicos: diazepam, clordiazepóxico, clonazepam, midazolam, alprazolam, bromazepam, flunitrazepam.
 \rightarrow Hipno-analgésicos: morfina, codeína, metadona, tramadol.

8) Rash cutâneo

- Sinônimos: exantema, erupção cutânea, prurido e vermelhidão, manchas e pápulas na pele, farmacodermia, reação alérgica.

9) Retirada abrupta do medicamento

- Sinônimos: interrupção ou retirada do medicamento

10) Transferência para nível de atenção mais complexo

- Encaminhamento do paciente para unidade semi-intensiva, UTI ou para hospital de maior complexidade.

APÊNDICE J

Formulário de coleta de dados

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Matrícula (n°): Enfermaria: Leito:

Data da internação: Data da alta:

O paciente foi transferido para enfermaria de maior complexidade? Sim Não

Caso positivo, para onde?

O motivo da transferência estava relacionado com o uso de medicamentos? Sim Não

Caso positivo, cite o medicamento e a manifestação clínica que motivou a transferência:

Classificação Internacional de Doenças da internação (CID-10):

TRIAGEM DO PRONTUÁRIO

1) Detecção de nível sérico de creatinina > 1.2mg/mL.

1.1) Anote os valores e as datas dos exames com a alteração pesquisada.

Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:
Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:

1.2) Marque o(s) fator(es) de risco que possam estar relacionados com a elevação da creatinina sérica:

Perda de volume	<input type="checkbox"/>	Nível de consciência rebaixado	<input type="checkbox"/>
Infecções sistêmicas (sepse)	<input type="checkbox"/>	Icterícia	<input type="checkbox"/>
Idade avançada	<input type="checkbox"/>	Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>
Insuficiência cardíaca	<input type="checkbox"/>	Doença renal crônica	<input type="checkbox"/>
Pós-operatório	<input type="checkbox"/>	Neoplasias	<input type="checkbox"/>
Lesões vasculares periféricas	<input type="checkbox"/>	Politrauma	<input type="checkbox"/>
Uso de contrastes radiológicos	<input type="checkbox"/>	Uso de medicamentos nefrotóxicos	<input type="checkbox"/>

1.3) Após a identificação dos fatores de risco, especifique a etiologia da insuficiência renal aguda (IRA) detectada:

Cirúrgica Nefrotóxica Séptica Clínica Pós-renal

1.4) Se a etiologia da IRA foi nefrotóxica, especifique os medicamentos que tenham potencial nefrotóxico e que foram utilizados. _____

APÊNDICE J

Formulário de coleta de dados

2) Detecção de INR > 6 (risco de hemorragia):

2.1) Anote os valores e as datas dos exames laboratoriais de INR > 6

Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:
Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:

2.2) O paciente utilizou antitrombótico? Sim Não

2.3) Caso positivo, qual foi o antitrombótico utilizado?

varfarina, heparina ácido acetilsalicílico

2.4) Descrever qual foi a conduta médica tomada para solucionar o caso.

3) Detecção de dextro < 50mg/dL.

3.1) Anote os exames com resultado inferior a 50mg/dL.

Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:
Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:

3.2) Anote o antidiabético (ou a insulina) utilizado pelo paciente, bem como o seu horário da administração

Fármaco	Horário de administração	Horário dos sinais e sintomas da hipoglicemia

4) Detecção de potássio > 5,0 mEq/L

4.1) Anote os exames com resultado superior a 5,0 mEq/L.

Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:
Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:

4.2) O paciente estava recebendo reposição de potássio ou utilizando algum medicamento que pode aumentar os níveis séricos de potássio (exemplo: espironolactona, digoxina, heparina, betabloqueadores, inibidores da recepção do sistema renina-angiotensina – IECA)? Sim Não

4.3) Caso positivo, anote o(s) medicamento(s) utilizado(s).

APÊNDICE J

Formulário de coleta de dados

4.4) Foi prescrito ao paciente poliestireno de sódio (SORCAL)? Sim Não

4.4.1) Há sinais e sintomas de hipercalemia? Sim Não

(Fraqueza muscular vaga, taquicardia/bradicardia, disritmias, paralisia flácida, parestesias – formigamento-, cólica intestinal câimbras, irritabilidade ou ansiedade)?

5) Foram realizados exames para contagem de células brancas (WBC)? Sim Não

5.1) Caso positivo, anote os exames com resultado **inferior a** $3000 \times 10^6/\mu\text{L}$.

Data:	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:
Resultado:	Resultado:	Resultado:	Resultado:	Resultado:	Resultado:
Data:	Data:	Data:	Data:	Data:	Data:
Resultado:	Resultado:	Resultado:	Resultado:	Resultado:	Resultado:

5.2) O paciente fez uso de ganciclovir ou aciclovir? Sim Não

6) O paciente apresentou rash cutâneo? Sim Não

6.1) Caso positivo, estava relacionado ao uso de medicamentos? Sim Não

6.2) Caso positivo, cite o medicamento suspeito:

7) O paciente apresentou manifestações de letargia e sonolência? Sim Não

7.1) Sofreu queda em virtude da letargia ou sonolência? Sim Não

7.2) Utilizou algum medicamento que pode causar estes efeitos? Sim Não

7.2.1) Caso positivo, cite o medicamento suspeito:

8) Algum tratamento medicamentoso foi retirado abruptamente? Sim Não

8.1) Caso positivo, justifique por quê? (Por exemplo, finalização do esquema posológico, ocorrência de evento adverso a medicamento, dentre outros).

8.2) Caso tenha sido por suspeita de evento adverso, cite o medicamento suspenso/retirado/interrompido.
