

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Curso Farmácia-Bioquímica

**RESULTADOS DAS INTERVENÇÕES
EDUCATIVAS EM FARMACOVIGILÂNCIA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Caroline Pagotto

Araraquara
2013

Caroline Pagotto

**RESULTADOS DAS INTERVENÇÕES EDUCATIVAS EM FARMACOVIGILÂNCIA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau de
Farmacêutica-Bioquímica na Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” –
UNESP, compreendendo a área de
Farmacovigilância.

Orientadora: Prof^a Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni

Co-orientadora: Ms. Fabiana Rossi Varallo

Araraquara
2013

Dedicatória

Aos meus familiares, especialmente aos meus pais José Carlos e Soraia e ao meu irmão Gustavo.

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por ter me dado inteligência e capacidade, força e coragem nas minhas decisões ao longo desta caminhada.

Agradeço também à minha família, especialmente ao meu pai e minha mãe que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Aos professores, em especial à professora Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni, e à minha co-orientadora Ms. Fabiana Rossi Varallo, que contribuíram para minha formação dentro e fora da sala de aula.

Aos revisores da “International Journal of Technology Assessment in Health Care” pela importante contribuição para a qualidade deste trabalho.

Aos amigos que estiveram comigo nesses anos, pelo incentivo e apoio constantes.

Resumo

A notificação espontânea por profissionais da saúde é o principal método de avaliação do risco/benefício da utilização de medicamentos, pois permite a análise da frequência, gravidade e expectativa dos eventos adversos a medicamentos (EAMs). No entanto, a principal limitação deste método é a subnotificação dos casos, causando grandes impactos na saúde pública, tais como gastos desnecessários para as instituições e diminuição da segurança do paciente. A fim de identificar técnicas de intervenção educativa efetivas no incentivo à notificação espontânea por profissionais da saúde nos diferentes níveis de atenção, realizou-se revisão sistemática nas bases de dados PUBMED, PAHO, LILACS e EMBASE no período de novembro de 2011 a janeiro de 2012, com posterior atualização em março de 2013, por meio da utilização de descritores científicos em farmacovigilância, buscando-se identificar estudos originais que avaliaram o impacto da intervenção educativa desenvolvida. Pela estratégia elaborada, foram identificados 101 artigos, dos quais 16 contemplaram os critérios de inclusão. A maioria dos estudos inclusos foram conduzidos na Europa (14), e a maioria das intervenções foi destinada ao nível terciário de atenção à saúde (11) e principalmente aos médicos (12). As técnicas efetivas de intervenção educativa identificadas foram multifacetadas, resultando no aumento do número absoluto, porcentagem ou taxa de notificação espontânea, além de melhorar a qualidade dos relatos de reações adversas a medicamentos (RAM): graves, inesperadas, relacionadas a medicamentos novos e com alta causalidade. Ademais, faz-se necessária educação permanente dos profissionais para maior adesão à farmacovigilância e contribuição para o gerenciamento de riscos.

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão sistemática, buscando-se identificar estudos que avaliaram o impacto de intervenções educativas em farmacovigilância, baseado no modelo *The PRISMA Statement*. Correspondente ao período de Novembro de 2011 a Janeiro de 2012, com atualização realizada em Março de 2013 26

Lista de Tabelas

Tabela 1. Artigos Excluídos após Análise de Conteúdo e a Razão de Exclusão..... 27

Tabela 2. Descrição dos Países, Nível de Atenção à Saúde, Métodos e Impacto das Intervenções Educativas dos estudos originais publicados nas databases PUBMED, PAHO, LILACS, e EMBASE, no período de Novembro de 2011 a Janeiro de 2012, com posterior atualização em Março de 2013..... 28

Lista de Abreviaturas e Siglas

EAM: Evento Adverso a Medicamento

RAM: Reação Adversa a Medicamento

OMS: Organização Mundial da Saúde

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CNMM: Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos

SINFAV: Sistema Nacional de Farmacovigilância

SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SIH: Sistema de Informação Hospitalar

SUS: Sistema Único de Saúde

Sumário

INTRODUÇÃO	9
CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL E NO MUNDO	9
IMPORTÂNCIA DA FARMACOVIGILÂNCIA.....	12
MÉTODOS EM FARMACOVIGILÂNCIA.....	14
CAUSAS DE SUBNOTIFICAÇÃO	16
HIPÓTESES DO ESTUDO.....	17
OBJETIVOS.....	18
OBJETIVO GERAL.....	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
MÉTODOS	19
TIPO DE ESTUDO/PESQUISA.....	19
COLETA DE DADOS.....	19
AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA INTERVENÇÃO EDUCATIVA.....	22
TABULAÇÃO DOS DADOS.....	23
RESULTADOS.....	24
FIGURA 1	26
TABELA 1	27
TABELA 2	28
DISCUSSÃO	32
LIMITAÇÃO DA REVISÃO	40
CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXO	53

INTRODUÇÃO

Contextualização da Farmacovigilância no Brasil e no mundo

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2002), a farmacovigilância é a ciência referente à “detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos a medicamentos ou quaisquer problemas relacionados a eles”, tendo como objetivos:

- ✓ Assegurar o cuidado e segurança dos pacientes em relação ao uso de medicamentos e às intervenções médicas;
- ✓ Melhorar a saúde pública quanto ao uso de medicamentos;
- ✓ Detectar e comunicar os problemas relacionados ao uso de medicamentos;
- ✓ Avaliar os benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, prevenindo os danos e maximizando os benefícios;
- ✓ Promover o uso de medicamentos de forma segura, racional e eficaz (incluindo a efetividade em função do custo);
- ✓ Promover a compreensão, educação e treinamento clínico no campo da farmacovigilância e sua efetiva comunicação ao público.

A farmacovigilância corresponde a uma prática de importância fundamental, já que funciona como um indicador em saúde e permite a avaliação do risco/benefício da utilização dos medicamentos disponíveis no mercado (vigilância pós-comercialização) (OMS, 2002).

Segundo o novo conceito de farmacovigilância (ANVISA, 2009), a análise da segurança e da efetividade dos fármacos (estudos de fase IV) é realizada fundamentalmente pelo método de notificação espontânea de eventos adversos a

medicamentos (EAM) por profissionais da saúde, incluindo: erro de medicação, inefetividade terapêutica, desvio de qualidade ou queixa técnica do medicamento e reações adversas ao medicamento.

Segundo a OMS, reação adversa ao medicamento (RAM) é a “reação nociva e não desejada que ocorre após a administração de um medicamento, em doses comumente usadas pelo homem, para prevenir, diagnosticar e tratar uma doença, ou para modificar alguma função biológica”. Portanto, pode-se notar uma relação de causalidade entre a administração do medicamento e o surgimento da reação (WHO, 1972).

No Brasil, as primeiras tentativas relacionadas à abordagem das questões referentes às reações adversas a medicamentos ocorreram na década de 1970, quando a legislação foi alterada, porém esses esforços não alcançaram o objetivo de desenvolvimento e promoção da farmacovigilância no país. (OPS, 2002). No entanto, com a fundação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 1999, houve a implantação efetiva deste serviço em âmbito nacional, com os objetivos de proteção e promoção da saúde através da garantia da segurança sanitária dos produtos e serviços (VARALLO et al., 2010).

Além disso, em 2001, 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, e tal fato pode ser considerado o passo de maior importância para a implementação e consolidação da farmacovigilância no país (OPS, 2002). Contribuindo para alavancar ainda mais o desenvolvimento e estruturação do sistema de farmacovigilância no país, neste 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) que

iniciou o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV) com a implantação da Rede Sentinela.

A Rede Sentinela é constituída por hospitais escolas os quais fazem o monitoramento, no âmbito hospitalar, da qualidade e do perfil de segurança dos medicamentos utilizados, além de promoverem o uso racional desses medicamentos (OPS, 2002). Desde 2001, a Rede Sentinela auxilia o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) no monitoramento do desempenho e segurança de produtos para saúde, medicamentos, sangue e hemoderivados sendo composta por hospitais de ensino ou de alta complexidade que correspondem à principal fonte de notificação de eventos adversos a medicamentos no país já que as instituições credenciadas enviam ao SNVS notificações de eventos adversos e queixas técnicas ligadas ao uso desses produtos (CHAMBELA e SILVA, 2011). Além disso, a implantação desse sistema promove maior consolidação da farmacovigilância já que permite a avaliação do risco/benefício da utilização de medicamentos e a regulamentação destes produtos no mercado brasileiro.

No Brasil, estima-se que até uma a cada duas internações hospitalares está associada à reação adversa a medicamento (VARALLO et al., 2011a; VARALLO et al., 2011b; NOBLAT et al., 2010; MASTROIANNI et al., 2009; PFAFENBACH et al., 2002), e essa prevalência se mantém quanto ao risco do paciente desenvolver uma RAM durante o período de hospitalização (CAMARGO et al., 2006).

Outro grave problema associado aos eventos adversos ao medicamento é o aumento do ônus que promovem nos estabelecimentos de saúde. Em 2005, foram registradas no Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) aproximadamente 21.500 internações (59 internações/dia) devido a problemas relacionados ao uso de medicamentos, resultando em um custo total

aproximado de R\$ 8.300.000,00 (ANVISA, 2009). Além disso, cerca de 6.000 mortes ocorreram devido ao uso de medicamentos, no período de 1996 a 2003, segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde (ANVISA, 2009).

Importância da Farmacovigilância

Um novo medicamento deve atender as exigências de qualidade, eficácia e segurança para sua aprovação pela unidade regulatória nacional. Porém, entre estes, o critério de segurança é menos exato, havendo a possibilidade de que eventos adversos raros, porém graves, não sejam identificados durante o desenvolvimento do medicamento (OPAS, 2005).

Desta maneira, assim que um medicamento é registrado, um grande número de pacientes com diferentes características, as quais diferem das constantes dos pré-estudos, são expostos ao fármaco, tais como idosos, não aderentes e pacientes com doenças concomitantes tratados com outros medicamentos (prática da polimedicação). As informações de segurança para esses grupos de pacientes são limitadas, sendo a vigilância pós-comercialização de medicamentos uma ferramenta importante para aumentar o conhecimento dos riscos e benefícios do medicamento (JOHANSSON et al., 2009).

Então, assim que se inicia a comercialização de um medicamento, deve ocorrer a análise e gerenciamento dos seus riscos. A análise identifica, quantifica e avalia os riscos, enquanto que a gestão é responsável pela implementação e cumprimento das medidas regulamentares adotadas para a comunicação dos riscos aos profissionais da saúde ou à população no geral, além de determinar as medidas preventivas. Deste modo, a análise de riscos é direcionada pela informação,

enquanto que a gestão de riscos é direcionada pela ação, sendo que esses dois campos estão conectados pelas decisões tomadas.

Assim, após a chegada das informações resultante das boas práticas, acontece a análise de riscos em três etapas e, logo após, aplica-se a gestão de riscos. Desta maneira, o processo se resume nas seguintes etapas:

- ✓ Identificação dos riscos e geração de sinais;
- ✓ Quantificação dos riscos;
- ✓ Avaliação dos riscos;
- ✓ Gestão dos riscos;
- ✓ Difusão (OPS, 2010).

A farmacovigilância está centrada principalmente na identificação de sinais para a promoção da segurança, sendo a notificação espontânea o principal método utilizado na vigilância pós-comercialização de medicamentos.

Sinais em farmacovigilância são conjuntos de notificações sobre uma possível relação causal entre um evento adverso a um medicamento, até então desconhecido, ou documentado de modo incompleto, sendo necessária mais de uma notificação, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação (MEYBOOM, 1999). A detecção desses sinais permite a identificação de RAMs, principalmente graves e inesperadas, e a análise de sua frequência, sendo de fundamental importância para promoção da farmacovigilância nos diferentes níveis de atenção.

Portanto, a notificação espontânea de RAMs por profissionais da saúde se faz um método de grande importância, haja vista que é uma ferramenta que permite identificar problemas relacionados ao medicamento e regulamentar o mercado farmacêutico. Desse modo, faz-se necessária a identificação de metodologia de

intervenção de fácil manuseio e que possa ser continuamente atualizada, que vise além de aumentar o número de notificações espontâneas de RAMs, melhorar a qualidade desses relatórios, sem envolver custos ou grandes esforços, que possam inviabilizar a participação dos colaboradores da assistência médica em uma instituição de saúde.

Métodos em Farmacovigilância

A notificação sistemática de reações adversas e sua análise estatística permanente permitem a geração de um sinal sobre o comportamento dos medicamentos na população de uma determinada região (MEYBOOM, 1999). Atualmente, o sistema notificação espontânea é o método mais difundido sendo, portanto, a principal fonte de informação em farmacovigilância.

Os métodos ativos em farmacovigilância são tão importantes como a notificação espontânea (método passivo), já que fornecem dados de populações e medicamentos específicos, e permitem avaliar a frequência e a gravidade das RAM que acometem pacientes que fazem uso crônico de medicamentos (PAL et al., 2013). Exemplos dessas técnicas são: o registro de acontecimentos ligados à prescrição, a vigilância de casos e controles e a conexão de registros entre bases de dados diferentes. Os dados de consumo e de utilização de medicamentos também são importantes para a avaliação da segurança. Por isso, se torna indispensável a promoção destes tipos de estudo, os quais devem ser implantados junto ao sistema de notificação espontânea, para garantir a segurança do paciente (CLASSEN et al., 2011).

Nesse sentido, visando melhorar o uso racional e seguro dos medicamentos, um sistema de farmacovigilância deve ser um processo estruturado em atividades

de monitoramento e detecção de eventos adversos a medicamentos a partir, principalmente, da notificação de eventos suspeitos.

Deste modo, para o desenvolvimento das atividades de farmacovigilância, podem ser empregados diversos métodos, entre eles:

1. Um sistema de notificação espontânea das reações adversas suspeitas, detectadas pelos profissionais da saúde na sua prática diária, com subsequente envio das informações coletadas para uma organização central (metodologia utilizada pelos centros participantes do Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS);
2. Procedimentos de farmacovigilância intensiva: coleta sistemática e minuciosa dos efeitos prejudiciais possivelmente induzidos por medicamentos em determinados grupos populacionais. Estes métodos se dividem em dois grandes grupos:
 - ✓ Sistemas centrados no medicamento;
 - ✓ Sistemas centrados no paciente.
3. Estudos epidemiológicos, cuja finalidade é comprovar uma hipótese e estabelecer uma relação causal entre a presença de uma reação adversa ao medicamento e o uso do respectivo medicamento. Podem ser:
 - ✓ Estudos de coorte;
 - ✓ Estudos de caso-controle (OPS, 2010).

No Brasil, as notificações devem ser remetidas a instituições de saúde que possuam profissional designado especificamente para recebê-la, aos centros de vigilância locais ou diretamente ao Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado da Unidade de Farmacovigilância da ANVISA.

Causas de Subnotificação

No Brasil, o processo de consolidação da farmacovigilância ainda está em desenvolvimento, já que as atividades de avaliação da segurança dos medicamentos são recentes, tendo sido alavancadas pelas: Política Nacional de Medicamentos (1998), fundação da ANVISA (1999) e inserção do país como membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (2001) (OPS, 2002). Além disso, a inclusão de disciplinas de Atenção Farmacêutica, Uso Racional de Medicamentos e Farmacovigilância nos currículos pedagógicos dos cursos de saúde das universidades brasileiras (medicina, farmácia e enfermagem) ocorreu no início do século XXI, resultando em poucos profissionais capacitados e habilitados para desenvolverem atividades de monitoramento da segurança do medicamento. Desse modo, torna-se de fundamental importância priorizar a capacitação e qualificação de recursos humanos para promoção da farmacovigilância no país (VARALLO et al., 2011a).

Como consequência do contexto em que o Brasil está inserido, os índices de subnotificação de RAM são elevados em todos os níveis de atenção à saúde do país, se fazendo necessária a identificação das técnicas de intervenção educativa efetivas para o incentivo da realização de notificações espontâneas de RAM pelos profissionais da saúde, de modo a identificar aquelas que possam ser replicadas no Brasil, contribuindo-se, desse modo, para o uso seguro e racional de medicamentos e, conseqüentemente, para a segurança do paciente.

O desenvolvimento e aplicação de intervenções educativas destinadas aos profissionais da saúde visando sensibilizar, capacitar e estimular a notificação espontânea de suspeitas de RAM mostra-se efetiva para a promoção da

farmacovigilância (RIBEIRO-VAZ et al., 2011; CEREZA et al., 2010; TABALI et al., 2009) minimizando, desta forma, o problema da subnotificação, além de possibilitar a identificação dos fatores de risco para a ocorrência dos eventos, os medicamentos frequentemente relacionados com RAM, incluindo os mais recentes no mercado (CEREZA et al., 2010).

Segundo Dias (2001), ampliar o conhecimento sobre a importância dos relatos de RAM e queixas técnicas às autoridades sanitárias resulta numa melhoria de qualidade de vida da população, prevenção de doenças e redução de gastos com a saúde, enfatizando a importância de uma unidade de farmacovigilância bem estruturada e efetiva, que gere um impacto social positivo no cuidado ao paciente e, dessa forma, reflita na utilização racional dos medicamentos.

Além disso, a intervenção educativa possibilita a geração de sinais ao longo do processo, permitindo identificar se um determinado evento adverso foi resultante do uso de um medicamento suspeito (CEREZA et al., 2010).

Hipóteses do estudo

Neste contexto, o presente estudo visa testar as seguintes hipóteses:

- ✓ **Hipótese H0:** as intervenções educativas não aumentam o número absoluto, porcentagem ou taxa de notificação espontânea de RAM, e também não melhoram a qualidade do relato realizado pelos profissionais da saúde;
- ✓ **Hipótese H1:** as intervenções educativas aumentam o número absoluto, porcentagem ou taxa de notificação espontânea de RAM, e também melhoram a qualidade do relato realizado pelos profissionais da saúde.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

1. O presente estudo teve como objetivo geral identificar os estudos que avaliaram o impacto das intervenções educativas em relação ao número absoluto, porcentagem e/ou taxa de notificações espontâneas de RAM e à qualidade dos relatos (descrição de RAM inesperada, grave e relacionada a medicamentos novos) visando estimular a notificação espontânea de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde.

Objetivos Específicos

A partir do objetivo geral, pode-se identificar os seguintes objetivos específicos:

2. Verificar quais são as técnicas efetivas de intervenções educativas desenvolvidas e aplicadas aos profissionais de saúde para a promoção da farmacovigilância.
3. Analisar a qual nível de atenção e a qual classe profissional na área da saúde as intervenções educativas são majoritariamente destinadas.

MÉTODOS

Tipo de estudo/pesquisa

Trata-se de uma revisão sistemática, que tem como objetivo agregar evidências de pesquisa proporcionando ao leitor uma atualização sobre conceitos úteis nas diferentes áreas de constante evolução, além de guiar na prática clínica e nortear no desenvolvimento de projetos futuros (SAMPAIO e MANCINI, 2007). Neste estudo, referente à área de farmacovigilância, buscou-se identificar estudos que desenvolveram intervenções educativas para estimular a notificação espontânea de RAMs por profissionais de saúde.

Este tipo de revisão tem grande utilidade no ensino e também é de interesse de muitas pessoas que atuam em campos relacionados, já que o processo de ler boas revisões é um ótimo meio de se manter atualizado em uma determinada esfera de interesse.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de novembro de 2011 a janeiro de 2012, com uma posterior atualização em março de 2013, nas bases de dados PUBMED, PAHO, LILACS e EMBASE, buscando identificar os estudos originais publicados que avaliaram o impacto de uma intervenção educativa para estimular a notificação espontânea de reações adversas a medicamentos por profissionais da saúde.

A estratégia de busca foi baseada no modelo *The PRISMA Statement* (MOHER et al., 2009), recurso útil na elaboração de revisões sistemáticas de

estudos científicos que avaliaram intervenções na área da saúde. Foram utilizados os seguintes descritores científicos em saúde: “education, continuing” OR “education, medical” OR “intervention” OR “health knowledge, attitudes, practice” AND “adverse drug reaction reporting systems” OR “adverse drug reaction spontaneously reported” AND “pharmacovigilance”. Os descritores são organizados em estruturas hierárquicas facilitando a pesquisa e a recuperação do artigo (BRANDAU et al., 2005).

Para a busca, são utilizados os operadores booleanos: AND, OR e NOT entre os termos que estão sendo pesquisados. Essa ferramenta tem função de restringir os resultados da pesquisa, e para diferenciá-los dos termos, são usadas *aspas* no início e fim de cada descritor utilizado.

O operador AND faz a intercessão dos termos pesquisados, resultando na busca por artigos que possuem ambos os termos necessariamente. Já o operador OR possibilita a busca por artigos que contém um ou outro termo desejado, representando a soma dos termos individuais da pesquisa. Além desse, pode-se fazer uso do operador booleano NOT entre dois termos, o qual restringe os resultados de busca que contenham o segundo termo expresso (BVS, 2010).

Para complementar a busca em bases de dados, uma busca manual foi realizada nas referências bibliográficas dos artigos selecionados visando identificar estudos relevantes que poderiam não ter sido identificados pelos descritores empregados.

No presente estudo, foram considerados elegíveis os manuscritos originais, redigidos em inglês, português e espanhol, que realizaram intervenções educativas para os profissionais da saúde com o intuito de incentivar as notificações espontâneas de RAM em qualquer nível de atenção à saúde. Excluíram-se da

pesquisa os artigos de revisão, os editoriais, as cartas ao editor, as notícias, os comentários e, também, os estudos que não avaliaram o impacto da intervenção educativa.

Os critérios de qualidade para a seleção dos artigos foram: estudos publicados em periódicos indexados nas bases de dados; resultados que não sejam de dissertações, teses ou de resumos publicados em anais de congresso ou revista científica.

Considerando os critérios de inclusão e exclusão, realizou-se a pré-seleção dos artigos, a partir da observação e leitura de seus títulos e/ou resumos, visando excluir aqueles que não contemplavam os objetivos do trabalho (técnica de leitura flutuante). Posteriormente, o conteúdo dos artigos selecionados foi analisado, empregando-se a técnica de análise de conteúdo, com o intuito de identificar e analisar as variáveis de interesse, tais como: país onde o estudo foi realizado; método epidemiológico; técnicas de intervenção educativa utilizadas (atividades e procedimentos); tempo da intervenção educativa (duração total do estudo, tempo de aplicação da técnica de intervenção, tempo de acompanhamento do impacto); âmbito de atenção à saúde onde as intervenções foram realizadas; profissionais que participaram das intervenções e número absoluto, porcentagem ou taxa de notificação de reação adversa a medicamentos após as intervenções educativas (impacto quantitativo e qualitativo da ação).

A análise de conteúdo é uma técnica aplicada aos dados de pesquisa direcionada para uma descrição objetiva, sistemática e quantitativa do conteúdo de textos, entrevistas, entre outras formas de comunicação (BARDIN, 1977) que busca uma interpretação qualitativa dos materiais (MINAYO, 1998). A técnica se desenvolve realizando-se: pré-análise, exploração do material e tratamento dos

dados, inferência e interpretação. A pré-análise é também chamada de “leitura flutuante” e corresponde à fase de organização, que se inicia, geralmente, nos primeiros contatos do analista com o material de estudo, visando obter “impressões e orientações” a respeito dos referidos documentos (BARDIN, 1977). A seguir, procede-se a escolha dos documentos, a formulação da hipótese e a preparação do material para análise. Já a exploração do material é uma fase que tem por objetivo a administração sistemática das decisões tomadas na pré-análise.

Avaliação do Impacto da Intervenção Educativa

O impacto da intervenção educativa foi analisado no aspecto quantitativo e qualitativo.

O impacto quantitativo refere-se à efetividade da intervenção educativa quanto aos valores numéricos, ou seja, resultados expressos na forma de: número absoluto de notificações submetidas; porcentagem referente à variação no número de notificações submetidas; taxa de notificação e nível de significância do resultado obtido.

Já o impacto qualitativo é referente à efetividade da intervenção educativa quanto ao relato de RAM contido nas notificações submetidas, ou seja, se houve aumento (quantitativo) no número, taxa ou porcentagem de notificações espontâneas de RAMs consideradas graves, inesperadas e relacionadas a novos medicamentos.

Com base nas Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância (versão 12/03/2008) da ANVISA, uma RAM grave é caracterizada por: hospitalização ou prolongamento da mesma; incapacidade funcional

significativa ou persistente; anomalia congênita; evento clínico significativo; ameaça à vida ou risco de morte; grau de fatalidade ou letalidade.

Já RAMs inesperadas são reações não esperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento administrado, independentes de dose, sendo incomuns e ocorrendo apenas em indivíduos susceptíveis e sendo observadas frequentemente no pós-registro.

No período pós-registro também podem ser observados RAMs relacionadas a novos medicamentos, que se referem às reações causadas por medicamentos que estão a menos de cinco anos no mercado, as quais não foram observadas no período de ensaios clínicos.

Tabulação dos dados

Após a técnica de análise de conteúdo, foram elaboradas duas tabelas para analisar as variáveis de cada estudo selecionado. A Tabela 1 trata dos artigos excluídos, ou seja, não considerados elegíveis para o estudo, e a justificativa para a exclusão. Já a Tabela 2 trata dos artigos incluídos após a técnica de análise de conteúdo. As variáveis de interesse foram expressas nas colunas, para possibilitar a comparação entre os estudos selecionados.

A elaboração de tabelas se faz importante pela facilidade de apresentação das informações obtidas, possibilitando uma melhor visualização para a comparação das variáveis de interesse.

RESULTADOS

A partir da busca realizada nas bases de dados associada à busca manual, foram identificados 101 artigos, dos quais 75 foram excluídos após etapa de pré-seleção (leitura flutuante) pelos seguintes motivos: o título e o resumo não condiziam com os critérios pré-definidos (N= 68); editoriais (N= 3); cartas (N= 2); indisponíveis (N= 2).

Dessa forma, 26 artigos tiveram seu conteúdo analisado, sendo que dez foram excluídos pelos seguintes motivos: estudo não avaliou o impacto da intervenção educativa (N= 5); estudo desenvolveu intervenção educativa para estudantes (N= 3); estudo não realizou intervenção educativa (N= 2) (Tabela 1). Assim, 16 artigos foram considerados elegíveis para o presente estudo (Figura 1).

Dos artigos elegíveis, todos tratavam de estudos longitudinais (seis ensaios clínicos randomizados; seis quase-experimentais; dois casos-controles; dois estudos ecológicos de série temporal) nos quais foram avaliados o impacto quantitativo e/ou qualitativo da intervenção educativa ao longo do tempo, que variou de um mês a dois anos (Tabela 2). A maioria dos estudos foi desenvolvida na Europa (N= 14), notadamente em Portugal (HERDEIRO et al., 2012; RIBEIRO-VAZ et al., 2011; HERDEIRO et al., 2008; FIGUEIRAS et al., 2006).

Os estudos foram realizados em diferentes níveis de atenção à saúde, sendo que quatro abrangeram farmácias (nível primário); três estudos envolveram ambulatorios (nível secundário) e onze estudos consideraram hospitais (nível terciário) (Tabela 2).

Os profissionais da saúde envolvidos nas intervenções educativas também variaram sendo que doze estudos abrangeram médicos; sete envolveram farmacêuticos e quatro consideraram enfermeiros (Tabela 2).

Foram observadas diferentes técnicas de intervenção educativa, podendo-se citar: distribuição de material educativo (lembretes, panfletos, cartão-memória) ou envio repetido de e-mails informativos (N= 14); apresentações – envolvendo dinâmicas de grupo, discussões, palestras, workshops, reuniões periódicas, visitas educativas (N= 10); entrevistas ou questionários (N= 8) (Tabela 2).

Quanto ao impacto das intervenções educativas realizadas, a maioria dos estudos resultou em aumento no número absoluto, porcentagem ou taxa de notificações espontâneas de RAM, incluindo os relatos de RAMs graves, inesperadas, relacionadas a novos medicamentos e de alta causalidade, refletindo impacto quantitativo e qualitativo das intervenções educativas no incentivo à notificação de RAMs por profissionais da saúde. No entanto, dois estudos (BIAGI et al., 2013; PRIMO e CAPUCHO, 2011) obtiveram apenas impacto quantitativo; um estudo (JOHANSSON et al., 2011) apenas resultou em impacto qualitativo e JOHANSSON et al., 2009 não obteve diferenças significativas diante aos indicadores avaliados.

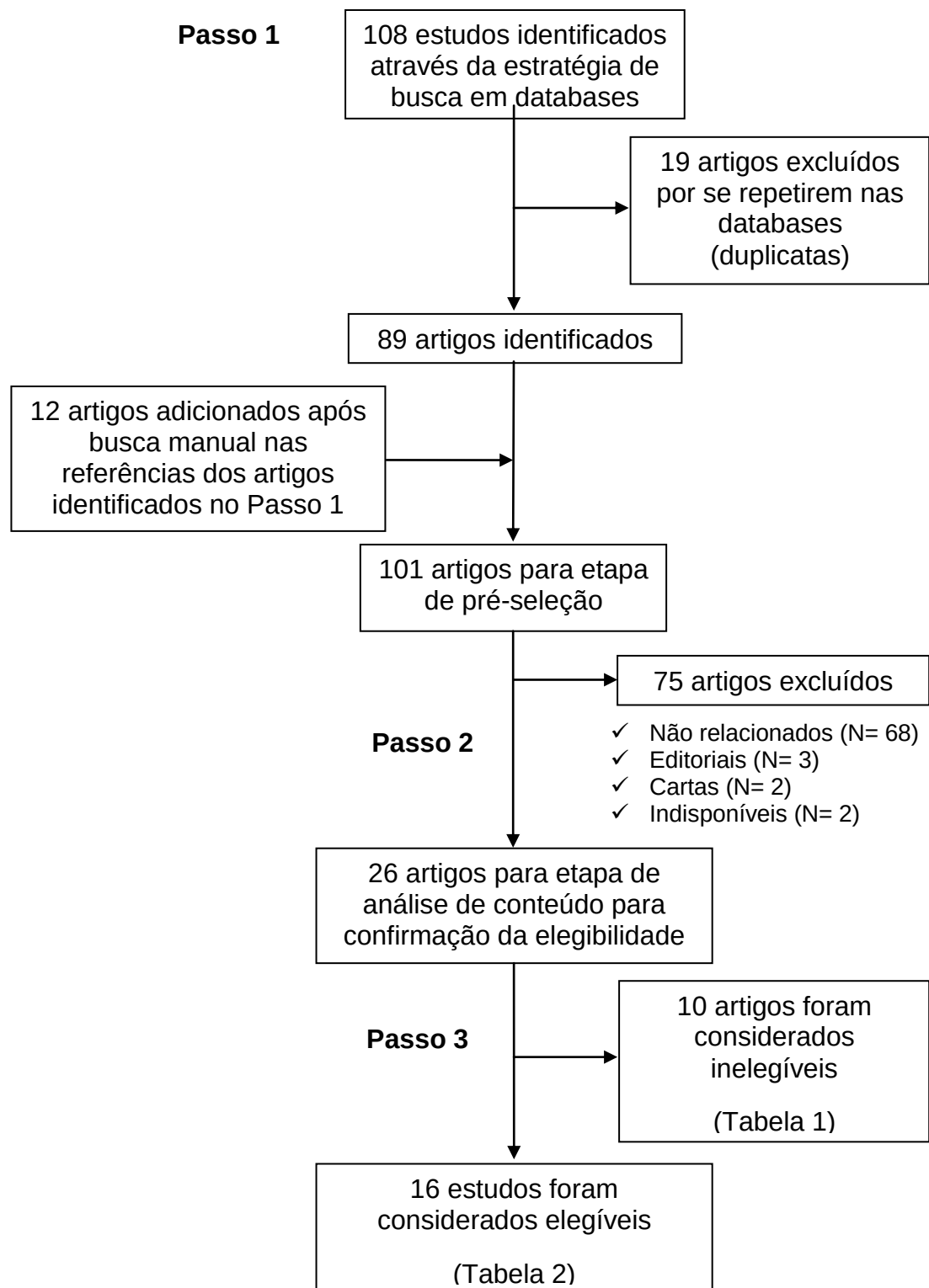


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos para revisão sistemática, buscando-se identificar estudos que avaliaram o impacto de intervenções educativas em farmacovigilância, baseado no modelo *The PRISMA Statement*. Correspondente ao período de Novembro de 2011 a Janeiro de 2012, com atualização realizada em Março de 2013.

Tabela 1. Artigos excluídos após análise de conteúdo e justificativa da exclusão

Autor (ano)	Justificativa
GERRITSEN et al. (2011)	Não desenvolveu uma intervenção educativa para profissionais da saúde, mas sim para estudantes.
BANIASADI et al. (2008)	Realização de uma intervenção educativa com profissionais da saúde, porém, não avaliou o impacto.
BACKSTROM et al. (2007)	Realização de uma intervenção educativa com enfermeiros, porém, não avaliou o impacto.
DURRIEU et al. (2007)	Não desenvolveu uma intervenção educativa para profissionais da saúde, mas sim para estudantes.
GRANAS et al. (2007)	Realização de uma intervenção educativa com farmacêuticos, porém, não avaliou o impacto.
BACKSTROM et al. (2006)	Não foi realizada uma intervenção educativa. Realização de uma intervenção econômica.
COX et al. (2004)	Não foi realizada uma intervenção educativa.
ROSEBRAUGH et al. (2003)	Não desenvolveu uma intervenção educativa para profissionais da saúde, mas sim para estudantes.
MORRISON-GRIFFITHS et al. (2003)	Realização de uma intervenção educativa com enfermeiros, porém, não avaliou o impacto.
GOLDMAN et al. (1999)	Realização de uma intervenção educativa com profissionais da saúde, porém, não avaliou o impacto.

Tabela 2. Descrição dos Países, Nível de Atenção à Saúde, Métodos e Impacto das Intervenções Educativas dos estudos originais publicados nas databases PUBMED, PAHO, LILACS e EMBASE, no período de Novembro de 2011 a Janeiro de 2012, com posterior atualização em Março de 2013

Método de Intervenção Educativa						Resultados	Autor (ano) País
Desenho de Estudo	Grupo Alvo (N)	Local de Estudo	Duração (mês)		Técnicas		
			IE	Acompanha- mento			
Ensaio clínico randomizado	Médicos (N= 6579)	Terciário Secundário	-	Pós-IE: 20	1) Workshops ou entrevistas por telefone 2) Distribuição de materiais educativos	- Workshop: a taxa de notificação espontânea de RAM aumentou (RR 3,97; 95% IC 3,86 - 4,08), bem como a taxa de notificação de RAM graves (RR 6,84; 95% IC 6,69 - 6,98) e para RAM de alta-causalidade (RR 3,58; 95% IC 3,51 - 3,66) - Entrevistas por Telefone: menos eficiente (RR 1,02; 95% IC 1,00 – 1,04).	HERDEIRO et al. (2012) Portugal
Ensaio clínico randomizado	Médicos Enfermeiros (N= não mencionado)	Primário	12	-	1) Distribuição repetida de material educativo	- Não foi observada diferença significativa entre os números médios de notificações de RAM por unidade no grupo de intervenção ($1,03 \pm 2,46$) e grupo controle ($0,70 \pm 1,21$). - No entanto, o número médio de notificações de alta qualidade por unidade foi maior no grupo de estudo ($0,47 \pm 0,94$) do que no grupo controle ($0,20 \pm 0,57$).	JOHANSSON et al. (2011) Suécia
Ensaio clínico randomizado	Farmacêuticos (N=364)	Terciário Primário	1	Pós-IE: 20	1) Entrevistas por telefone 2) Workshops 3) Distribuição de material educativo	- A taxa de notificação de RAM por 1000 farmacêuticos/ mês no grupo de intervenção aumentou (RR 3,22; 95% IC 1,33 – 7,80), incluindo RAM classificadas como: graves (RR 3,87; 95% IC 1,29 – 11,61); inesperadas (RR 5,02; 95% IC 1,33 – 18,93), quando comparadas com o grupo controle.	RIBEIRO-VAZ et al. (2011) Portugal

Método de Intervenção Educativa						Resultados	Autor (ano) País
Desenho de Estudo	Grupo Alvo (N)	Local de Estudo	Duração (mês)		Técnicas		
			IE	Acompanha- mento			
Ensaio clínico randomizado	Farmacêuticos (N=117)	Primário	12	Pré-IE: 12	1) Envio repetido de emails (3 vezes no ano)	- A proporção de unidades de notificação de RAMs não diferiu entre o grupo de intervenção e o grupo controle (49 vs. 52%). - A proporção de notificações de alta qualidade não diferiu entre os grupos.	JOHANSSON et al. (2009) Suécia
Ensaio clínico randomizado	Farmacêuticos (N=1433)	Terciário Secundário Primário	4	Pré-IE: 12	1) Dinâmicas de grupo 2) Distribuição de material educativo	- A taxa de notificação de RAM por 1000 farmacêuticos/ ano aumentou (RR 5,87, 95% IC 1,98 – 17,39), incluindo RAM classificadas como: graves (RR 9,79, 95% IC 2,24 – 42,66); alta-causalidade (RR 8,67, 95% IC 2,12 – 35,42); inesperadas (RR 4,41, 95% IC 1,11 - 17,53) e relacionadas a novos medicamentos (RR 9,33, 95% IC 2,53 – 34,40)	HERDEIRO et al. (2008) Portugal
Ensaio clínico randomizado	Médicos (N=6541)	Terciário Secundário	5	Pós-IE: 11	1) Visita educativa 2) Distribuição de material educativo (cartões de lembrete, reposição de "yellow card")	- A taxa de notificação de RAM por 1000 médicos/ ano aumentou (RR 6,32, 95% IC 3,81 – 27,51), incluindo RAMs classificadas como: graves (RR 6,32, 95% IC 2,09 - 19,16); alta-causalidade (RR 8,75, 95% IC 3,05 – 25,07); inesperadas (RR 30,21, 95% CI 4,54 – 200,84) e relacionadas a novos medicamentos (RR 8,04, 95% IC 2,10 – 30,83).	FIGUEIRAS et al. (2006) Portugal
Quase-experimental	Profissionais da saúde (N=737)	Não citado	10	Pré-IE: 4 Pós-IE: 10	1) Envio repetido de emails (10 vezes em 10 meses)	- O número total de notificações provenientes do grupo de intervenção aumentou 49,2%, enquanto que o número de notificações provenientes do grupo controle aumentou 8,8%.	BIAGI et al. (2013) Itália
Quase-experimental	Médicos Farmacêuticos Enfermeiros (N= não mencionado)	Terciário	4	Pós-IE: 12	1) Palestras 2) Workshops 3) Distribuição de material educativo (lembretes) 4) Brindes	- As notificações espontâneas aumentaram 225% na primeira IE; 146% na segunda IE; 471% na terceira IE e 284% após a quarta IE.	PRIMO and CAPUCHO (2011) Brasil

Método de Intervenção Educativa						Resultados	Autor (ano) País
Desenho de Estudo	Grupo Alvo (N)	Local de Estudo	Duração (mês)		Técnicas		
			IE	Acompanha- mento			
Quase-experimental	Enfermeiros (N=117)	Terciário	12	-	1) Palestras 2) Questionários	- IE resultou em um aumento de, no mínimo, 10 vezes na taxa de notificação de RAM (por 1000 admissões hospitalares/ ano)	BÄCKSTRÖM et al. (2002) Sweden
Quase-experimental	Médicos Farmacêuticos (N= não mencionado)	Terciário	12	-	1)Envio de material educativo (lembretes, informativos atualizados, reposição de "yellow card")	- 1 ano após IE: 95 notificações foram realizadas, comparadas às 40 realizadas no ano anterior; - 15% das RAMs notificadas foram consideradas clinicamente significativas.	CLARKSON et al. (2001) Inglaterra
Quase-experimental	Médicos (N=193)	Terciário	24	-	1)Entrevista por telefone 2)Questionários 3)Distribuição de material educativo 4)Reposição de "yellow card"	- IE resultou em um aumento de notificações de aproximadamente 5 vezes, sendo 40% referentes a RAMs graves.	McGETTINGAN et al. (1997) Irlanda
Quase-experimental	Médicos (N= não mencionado)	Não citado	24	-	1)Entrevista por telefone 2)Distribuição de material educativo 3)Questionários	- O número absoluto de notificações aumentou mais que 17 vezes; - Houve um aumento significativo no número de notificação de RAMs graves.	SCOTT et al. (1990) EUA
Caso-controle	Médicos (N= não mencionado)	Terciário	1 - 2	Pré-IE: 12 Pós-IE: 12	1) Visitas 2) Coleção dos relatos realizados	- A taxa total de notificação de RAMs (número de notificações/ número de leitos) nos dois grupos de intervenção aumentou, respectivamente, de 3% a 25% e de 11% a 40%; - 40% das RAMs pós-IE foram classificadas como graves; - Não houve diferença significativa no grupo controle.	GONY et al. (2010) França

Método de Intervenção Educativa						Resultados	Autor (ano) País
Desenho de Estudo	Grupo Alvo (N)	Local de Estudo	Duração (mês)		Técnicas		
			IE	Acompanha- mento			
Caso-controle	Médicos Farmacêuticos (N= 3784)	Não citado	12	Pré-IE: 12	1) Distribuição de material educativo 2) Questionário 3) Premiações	- A proporção de notificação de RAM por médicos e farmacêuticos no grupo de intervenção aumentou, respectivamente, 131% e 92%; - A proporção de RAM apropriadamente notificada por médicos e farmacêuticos no grupo de intervenção aumentou, respectivamente, 181% e 130%. - O aumento de notificações por médicos e farmacêuticos no grupo de intervenção foi significativamente maior do que o observado no grupo controle.	BRACCHI et al. (2005) País de Gales
Estudo ecológico de série temporal	Médicos (N= não mencionado)	Terciário	24	Pré-IE: 48	1) Reuniões educacionais periódicas 2) Distribuição de material educativo (cartões de memória) 3) Incentivo econômico	- A proporção de notificações espontâneas de RAM aumentou de 29,5% para 71,5%; - A proporção de casos graves notificados aumentou de 32,5% para 63,1%.	CEREZA et al. (2010) Espanha
Estudo ecológico de série temporal	Médicos (N= não mencionado)	Terciário	24	Pré-IE: 48	1) Reuniões educacionais periódicas 2) Distribuição de material educativo (cartões de memória) 3) Incentivo econômico	- A proporção de notificações espontâneas de RAM aumentou de 29,5% para 71,5%; - A proporção de casos graves notificados aumentou de 32,5% para 63,1%.	PEDRÓS et al. (2009) Espanha

Notas: IE: Intervenção Educativa; RAM: Reação Adversa ao Medicamento; RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança

DISCUSSÃO

Os medicamentos são desenvolvidos para contemplar os atributos de segurança, efetividade e qualidade, porém, durante o processo de utilização de medicamentos (etapas de prescrição, dispensação e administração), os usuários podem estar sujeitos a problemas relacionados à farmacoterapia, como, por exemplo, reações adversas ao medicamento, as quais podem causar agravos à saúde do paciente, tais como hospitalizações, abandono do tratamento e diminuição da confiança nos médicos (BORTOLETTO e BOCHNER, 1999). Por isso, é de suma importância habilitar e capacitar os profissionais de saúde para a detecção precoce deste evento adverso a medicamento, para que o manejo farmacoterapêutico seja eficiente e correto, podendo melhorar a qualidade da atenção à saúde da instituição, a segurança do paciente, além de prevenir gastos desnecessários (DIAS, 2001).

Para que esse sistema funcione de maneira adequada e atenda aos princípios propostos, é necessário que os profissionais da saúde notifiquem as suspeitas de RAMs identificadas, incluindo casos em que existem dúvidas quanto à relação com o uso do medicamento. Entretanto, a subnotificação dos casos prejudica a identificação dos sinais em farmacovigilância e, por conseguinte, a identificação de RAM inesperadas e graves. Portanto, métodos que estimulem a notificação destes problemas se fazem necessários, para que documentos técnicos de qualidade sejam obtidos e auxiliem na regulamentação do mercado farmacêutico.

A proposição de indicadores permite avaliar o impacto destes métodos e, também, elaborar planos de melhorias para evitar e/ou minimizar a ocorrência de RAM entre os usuários de medicamentos. Segundo a OMS (1996), indicadores são “marcadores da situação da saúde, desempenho de serviços ou disponibilidade de recursos definidos para permitir a monitorização de objetivos, alvos e performances”. Além disso, indicadores são parâmetros facilmente mensuráveis que relacionam valores práticos reais, com valores teóricos esperados, os quais são tomados como valores ótimos de controle. Os indicadores têm por objetivo a evolução do controle de qualidade para que sejam aplicadas medidas de correção dos parâmetros que se encontram fora do ponto ideal estabelecido (GALLART, 1998).

Para serem fidedignos à realidade da qual necessitam mensurar, os indicadores devem preencher uma série de pré-requisitos: ser exatos e consistentes; relevantes para a atividade de saúde; específicos; confiáveis; sensíveis e facilmente interpretados, resultando na transformação do ambiente avaliado em um ambiente apto a assegurar um bom atendimento ao paciente, em busca da melhoria contínua. Porém, mesmo respeitando as características mencionadas, um indicador sozinho e isolado, não é capaz de mostrar resultados fidedignos e condizentes com a realidade avaliada (FERRACINI e BORGES - FILHO, 2005).

De acordo com os estudos analisados nesta revisão sistemática, os indicadores utilizados para avaliar o impacto de intervenções educativas para os profissionais de saúde, a fim de estimular a notificação de RAM foram: 1) número absoluto de notificações submetidas, o qual não permite avaliar o desempenho da intervenção educativa; 2) porcentagem referente à variação no

número de notificações submetidas; 3) taxa de notificação e 4) nível de significância do resultado obtido, os quais permitem avaliar o desempenho da intervenção educativa.

A avaliação destes indicadores demonstra que as intervenções educativas melhoram as atitudes em farmacovigilância dos profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros), pois promovem o aumento do número absoluto (CLARKSON et al., 2001; McGETTINGAN et al., 1997; SCOTT et al., 1990), da taxa (HERDEIRO et al., 2012; RIBEIRO-VAZ et al., 2011; GONY et al., 2010; HERDEIRO et al., 2008; FIGUEIRAS et al., 2006; BACKSTROM et al., 2002) ou da porcentagem de notificações espontâneas (BIAGI et al., 2013; PRIMO e CAPUCHO, 2011; CEREZA et al., 2010; PEDRÓS et al., 2009; BRACCHI et al., 2005) nas instituições estudadas, bem como melhoram a qualidade dos relatos dos eventos adversos observados, ou seja, notificação de RAM inesperadas, relacionadas a medicamentos novos e graves (HERDEIRO et al., 2012; JOHANSSON et al., 2011; RIBEIRO-VAZ et al., 2011; GONY et al., 2010; CEREZA et al., 2010; PEDRÓS et al., 2009; HERDEIRO et al., 2008; FIGUEIRAS et al., 2006; BRACCHI et al., 2005; McGETTINGAN et al., 1997; SCOTT et al., 1990).

Observou-se que as intervenções educativas foram promovidas, em sua maioria (N= 12) para médicos. Isto pode ter ocorrido em função das características do processo de atenção à saúde nos países onde estes estudos foram conduzidos, onde o tempo de consulta e o acompanhamento farmacoterapêutico resultam numa estreita relação entre o profissional médico e seus pacientes, usuários de medicamentos, permitindo a identificação

precoce dos eventos adversos a medicamentos e, por conseguinte, o manejo farmacoterapêutico racional para o tratamento em questão.

Além disso, o profissional médico possui o conhecimento farmacológico necessário para conseguir identificar reações adversas ao medicamento, sendo uma importante peça para o bom funcionamento do sistema de farmacovigilância no país.

Também se pode considerar que, nestes países, os médicos são os profissionais da área da saúde capacitados a identificar EAM que menos notificam, sinalizando a necessidade de intervenções imediatas e eficientes para reverter esse quadro. Além dos pontos discutidos, os médicos podem ter sido os profissionais da saúde mais submetidos aos programas de intervenção educativa como consequência de um reflexo direto do nível terciário como o âmbito da saúde mais requisitado para a realização desse tipo de estudo, onde há uma prevalência quantitativa de médicos trabalhando comparado aos demais profissionais da saúde.

Outro fator que pode ser considerado é a tentativa de se evitar problemas relacionados ao uso de medicamentos logo no início de um tratamento, mais especificamente no momento da prescrição efetuada pelo médico, a qual se mostra um dos principais problemas que resultam na ocorrência de RAMs (PERON, 2011).

Farmacêuticos e enfermeiros também participaram das atividades de intervenção e são classes profissionais que merecem atenção especial, pois são aptos a identificar e notificar eventos adversos a medicamentos e, dessa forma, contribuem de maneira significativa com a notificação espontânea de RAMs, sendo que a participação ativa desses profissionais garante a

efetividade da vigilância durante o período de comercialização dos medicamentos.

Os farmacêuticos estão capacitados a identificar, além de RAMs, a ocorrência de outros problemas relacionados a medicamentos, como por exemplo, inefetividade terapêutica, desvios da qualidade de medicamentos e erros de medicação, os quais podem estar associados aos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, e que podem ser notificados por equívoco como suspeita de RAM.

Quanto aos enfermeiros, pode-se dizer que esses profissionais são aptos a verificar, principalmente, erros de medicação, os quais podem levar a desfechos clínicos que podem ser confundidos com RAM, havendo a necessidade de investigação para apurar a verdadeira causa do desconforto. De acordo com BÄCKSTRÖM (2007), os enfermeiros são aptos a realizarem a notificação em farmacovigilância, pois podem identificar sinais e sintomas relacionados ao uso de medicamentos que não foram detectados pelos médicos.

A análise demonstra que o nível terciário de atenção à saúde foi o mais submetido aos programas interventivos em farmacovigilância (N= 11). Isto pode ter ocorrido devido à maior facilidade de abordagem do profissional de saúde para participação da intervenção educativa (em alguns casos a diretoria do hospital pode ter auxiliado na captação destes funcionários), além de ser uma instituição que reúne uma equipe multiprofissional para o cuidado do paciente, a qual abrange médico, enfermeiro, farmacêutico, assistente social, fonoaudiólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, os quais podem notificar (ROMEY et al., 2011), assim como o próprio usuário e a indústria farmacêutica.

Outra hipótese que pode ser considerada é a questão da estratégia adotada para a promoção da farmacovigilância. Na maioria das vezes os profissionais hospitalares atuam em outros níveis de atenção menos complexos (ambulatórios, UBS (Unidade Básica de Saúde), clínicas particulares, farmácias e drogarias). Deste modo, no nível terciário a difusão das práticas da farmacovigilância pode abranger uma área maior, se comparada com o impacto de uma capacitação e habilitação de profissionais nos níveis de atenção à saúde primário e secundário, já que estes seriam locais pontuais. Desta forma, é possível aumentar o número de notificações em farmacovigilância e, por conseguinte, fiscalizar, com maior propriedade, o mercado farmacêutico, mantendo a comercialização dos medicamentos de forma a atender aos três atributos fundamentais: qualidade, efetividade e segurança.

A maioria dos trabalhos foi desenvolvida na Europa, notadamente em Portugal (HERDEIRO et al., 2012; RIBEIRO-VAZ et al., 2011; HERDEIRO et al., 2008; FIGUEIRAS et al., 2006). Tal fato se deve pelo tempo em que as atividades de farmacovigilância vêm sendo desenvolvidas no país estando, dessa forma, mais consolidadas. Essas atividades não só se baseiam na notificação espontânea de RAM, mas também na realização de estudos farmacoepidemiológicos, estando o sistema perfeitamente coordenado com os demais sistemas de farmacovigilância europeus (HERDEIRO et al., 2011).

Já o continente europeu como um todo se destaca devido, provavelmente, ao programa piloto de monitorização de medicamentos da OMS implantado na década de 1960, o qual captava notificação de 10 países que já possuíam centro de vigilância de medicamentos, sendo que, dentre os

dez países membros, seis pertenciam ao continente europeu (Alemanha, Suécia, Inglaterra, Irlanda, Holanda e Dinamarca), o que demonstra que as legislações europeias há tempo vêm se mostrando mais atuantes em relação à segurança dos medicamentos.

No continente americano, apenas dois estudos de avaliação do impacto de intervenções educativas para promoção da farmacovigilância foram identificados, sendo um brasileiro (PRIMO e CAPUCHO, 2011) e um norte-americano (SCOTT et al., 1990). Isto reflete o fato de que os estudos conduzidos nestes locais, principalmente no Brasil, visam à mensuração e identificação das causas e dos resultados associados ao uso não seguro do medicamento, como, por exemplo: estimar a prevalência de internações por RAM; os medicamentos responsáveis pelas RAM (MASTROIANNI et al., 2009); as manifestações clínicas dos efeitos indesejados; a identificação de medicamentos com inefetividade terapêutica (CAPUCHO et al., 2008); desvios da qualidade de medicamentos (BEZERRA et al., 2009) e erros de medicação (LOPES et al., 2012). PINHEIRO et al., 2011 investigou, no Brasil, os conhecimentos referentes a RAM dos profissionais da saúde, indicando deficiências na formação acadêmica, principalmente nos cursos de medicina. Entretanto, os autores não ressaltam a necessidade de intervenção educativa para sanar estas lacunas do conhecimento. Não obstante, a implantação e estimulação das atividades de farmacovigilância contribuiriam para a redução dos problemas relacionados à limitação de acesso às informações em farmacovigilância, como o grande número de medicamentos com desvios de qualidade e produtos falsificados, e a utilização irracional de medicamentos (OPAS, 2005).

Por meio destas práticas, poder-se-ia reduzir a subnotificação de EAM no Brasil, uma vez que a notificação espontânea poderia ser difundida para além dos hospitais que compõem a Rede Sentinela, a qual corresponde ao maior contribuinte para os relatos voluntários de RAM, entretanto compreendem 3,5% dos hospitais públicos e privados brasileiros (IBGE, 2010; PETRAMALE, 2011).

Outras alternativas que vêm sendo divulgadas na literatura para minimizar o problema da subnotificação compreendem o método da busca ativa de RAM, como a utilização de rastreadores de RAM, e o programa Farmácias Notificadoras. Entretanto, quando comparadas com o método passivo (notificação espontânea), são mais onerosos, uma vez que exigem profissionais qualificados para o desenvolvimento destas atividades e exigem tempo maior para identificar suspeita de RAM, haja vista que é necessária investigação nos prontuários médicos, nas anotações de enfermagem e de farmácia, entrevistas com pacientes e com profissionais de saúde. Sobretudo, a maior limitação destas estratégias é que não permitem a disseminação da prática da farmacovigilância para todos os profissionais de saúde envolvidos no cuidado do paciente, pois apenas a gerência de risco conduzirá a análise da segurança do medicamento na instituição. Portanto, as intervenções educativas deveriam ser preferencialmente adotadas pelas instituições de saúde para que todos os funcionários sejam sensibilizados a implantar, na sua rotina clínica, as atividades de farmacovigilância para consolidar esta prática e contribuir para o uso racional de medicamentos e segurança do paciente.

Porém, cabe ressaltar que alguns estudos (BRACCHI et al., 2005; FIGUEIRAS et al., 2006), recomendam atualização periódica dos profissionais

da saúde para que estes continuem a contribuir com as atividades de farmacovigilância nas instituições onde estão vinculados pois, ao longo do tempo, observa-se redução do número e/ou taxa de notificação de RAM na ausência da manutenção da sensibilização desses profissionais. A educação continuada para a habilitação e capacitação dos profissionais de saúde na vigilância de medicamentos incentiva a notificação espontânea, já que as principais dúvidas inerentes ao processo de notificação são esclarecidas, desmistificando os medos envolvidos nesta prática (principalmente os oriundos do gerenciamento de risco, o qual envolve uma abordagem pessoal na identificação dos problemas relacionados a medicamentos) e esclarecendo o correto preenchimento da ficha de notificação, permitindo uma análise acurada dos relatos e a elaboração de planos de melhoria.

Limitação da revisão

Devido aos critérios de inclusão e qualidade estabelecidos para a seleção dos artigos, há o viés de seleção, uma vez que foi realizada uma dupla revisão independente e que trabalhos publicados em outras bases de dados não foram selecionados para o presente estudo. Consequentemente, estudos que desenvolveram intervenções educativas a fim de estimular a notificação de reações adversas aos medicamentos pelos profissionais da saúde, e avaliaram seu impacto, podem não terem sido identificados pela metodologia adotada neste estudo.

A qualidade científica dos estudos incluídos não foi avaliada e documentada e os métodos utilizados para combinar os achados dos estudos

não são apropriados. Além disso, não foi avaliada a probabilidade de viés de publicação e não foram incluídos conflitos de interesse.

Dessa forma, baseando-se no instrumento *AMSTAR* (SHEA et al., 2007) que avalia a qualidade de revisões sistemáticas, temos que a qualidade do presente estudo é classificada como moderada.

CONCLUSÃO

As intervenções educativas consideradas efetivas para a promoção da farmacovigilância são multifacetadas, ou seja, utilizam técnicas interventivas que compreendem palestras, aulas expositivas com dinâmicas de grupo (prática do correto preenchimento da ficha de notificação), distribuição de material educativo (lembretes, panfletos, cartões-memória) e certificados, questionários, entrevistas e visitas. São conduzidas para times multidisciplinares de profissionais da área da saúde destacando-se a participação de médicos e farmacêuticos, na intenção de estimular a notificação espontânea de RAM no nível terciário de atenção à saúde. A intervenção educativa é capaz de promover a análise da segurança dos medicamentos, pois aumenta o número e/ou a taxa de notificação espontânea de RAM (aspecto quantitativo) e melhora a qualidade do relato (notificação de RAM grave, inesperada, relacionada a medicamentos novos e com elevado grau de imputabilidade). Entretanto, a duração da intervenção educativa e a programação da educação continuada são questões importantes que devem ser consideradas para que se abranja o maior número de profissionais possível e para que estes profissionais se mantenham capacitados e estimulados a realizar o relato dos problemas relacionados aos medicamentos, contribuindo para o serviço de farmacovigilância do país e, principalmente, para o uso seguro do medicamento pelo paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **O novo conceito da farmacovigilância.** Brasília, 2009. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm>>. Acesso em: 07 ago. 2011.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância.** Brasília, 2008. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GRFV.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 05 out. 2013.

BÄCKSTRÖM, M.; EKMAN, E.; MJÖRNDAL, T. Adverse drug reaction reporting by nurses in Sweden. **Eur J Clin Pharmacol.**, v. 63, n.6, p. 613-618, 2007.

BACKSTROM, M.; MJORNDAL, 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**, v. 62, p.381-385, 2006.

BÄCKSTRÖM, M.; MJÖRNDAL, T.; DAHLQVIST, R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v.11, n.8, p.647-650, 2002.

BANIASADI, S.; FAHIMI, F.; SHALVIRI, G. Developing an adverse drug reaction reporting system at a teaching hospital. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, v.102, n.4, p.408-411, 2008.

BARDIN L. **Análise de conteúdo**. Lisboa: Ed 70, 1977.

BEZERRA, A.L.Q. et al. Análise de queixas técnicas e eventos adversos notificados em um hospital sentinela. **Rev enferm UERJ**, v. 17, n.4, p. 467-472, 2009.

BIAGI, C. et al. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). **Eur J Clin Pharmacol.**, v.69, n.2, p.237-244, 2013.

BORTOLETTO, M.E.; BOCHNER, R. Impacto dos medicamentos na intoxicações humanas no Brasil. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.15, n.4, p. 859-869, 1999.

BRACCHI, R.C.G. et al. A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. **Brit J Clin Pharmacol**, v. 60, p. 221-223, 2005.

BRANDAU, R.; MONTEIRO, R.; BRAILE, D. M. Importância do uso correto dos descritores nos artigos científicos. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v.20, n.1, p.7-9, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 696/MS/GM, de 7 de maio de 2001.

Diário Oficial da União, Brasília, 8 mai. 2001. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-696.htm>>.

Acesso em: 10 out. 2013.

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde. **Tutorial:** Operadores booleanos. Disponível em: <<http://portal.revistas.bvs.br/help/operadores.htm>>. Acesso em: 12 set. 2010.

CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C.; HEINECK, I. Adverse Drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 62, p.143-149, 2006.

CAPUCHO, H.C.; MASTROIANI, P.C.; CUFFINI, S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 29, p. 277-283, 2008.

CEREZA, G., et al. Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 66, p. 937–945, 2010.

CHAMBELA, M.C.; SILVA, G.M.S. História da farmacovigilância no Brasil. In: CAPUCHO, H.C.; CARVALHO, F.D.; CASSIANI, S.H.B. (Org). **Farmacovigilância:** gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. São Caetano do Sul: Yendis, 2011.

CLARKSON, A. et al. A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions. **Arch Dis Child**, v.84, n.4, p.337-339, 2001.

CLASSEN, D.C. et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals maybe ten times greater than previously measured. **Health Aff**, v.30, n.4, p.581-589, 2011.

COX, A.R. et al. E. Adverse drug reaction teaching in UK undergraduate medical and programmes. **J Clin Pharm Ther**, v.29, p.31-35, 2004.

DIAS, MF. **Introdução à farmacovigilância**. Unidade de Farmacovigilância. Brasília: ANVISA, 2001.

DURRIEU, G. et al. Perception of risk of adverse drug reactions by medical students: influence of 1 year pharmacological course. **Brit J Clin Pharmacol**, v.64, p. 233-236, 2007.

FERRACINI, F.T.; BORGES FILHO, W.M. **Prática Farmacêutica no Ambiente Hospitalar: do planejamento à realização**. São Paulo: Atheneu, 2005.

FIGUEIRAS, A. et al. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions. A cluster-randomized controlled trial. **J Am Med Assoc**, v. 296, p.1086-1093, 2006.

GALLART, F.M.J. Programa de garantía de calidad en el servicio de farmacia del hospital de barcelona. **Rev Farm Hosp**, v.22, n.6, p.271-280, 1998.

GERRITSEN, R. et al. Effectiveness of pharmacovigilance training of general practitioners: a retrospective cohort study in the Netherlands comparing two methods. **Drug Saf**, v.34, n.9, p.755-762, 2011.

GOLDMAN, S.A. Use of a mail-out continuing education article to teach health professionals about drug-induced disease. **J Clin Pharmacol**, v.39, p.1126-1135, 1999.

GONY, M. et al. Improving adverse drug reaction reporting in hospitals results of the french pharmacovigilance in Midi-Pyrénées Region (PharmacoMIP) Network 2-Year Pilot Study. **Drug Safety**, v.33, n.5, p.1-8, 2010.

GRANAS, A. G. et al. Pharmacists' attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway. **Pharmacoepidemiol Drug Safety**, v. 16, p. 429-434, 2007.

HERDEIRO, M.T. et al. Workshop- and telephone- based interventions to improve adverse drug reaction reporting: a cluster-randomized trial in Portugal. **Drug Safety**, v.35, p.655-665, 2012.

HERDEIRO, M.T. et al. A farmacovigilância na Espanha e em Portugal. In: CAPUCHO, H.C.; CARVALHO, F.D.; CASSIANI, S.H.B. (Org). **Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente**. São Caetano do Sul: Yendis, 2011.

HERDEIRO, M.T. et al. Improving the reporting of adverse drug reactions. A cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. **Drug Safety**, v.32, p. 335-344, 2008.

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

JOHANSSON, M.L.; HÄGG, S.; WALLERSTEDT, S.M. Impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports: a randomized controlled study. **BMC Clin Pharmacol**, v.11, p.14, 2011.

JOHANSSON, M.L. et al. Effects of e-mails containing ADR information and a current case report on ADR reporting rate and quality of reports. **J Clin Pharmacol**, v.65, p.511–514, 2009.

LOPES, D.M.A. et al. Análise da rotulagem de medicamentos semelhantes: potenciais erros de medicação. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n.1, p. 95-103, 2012.

MASTROIANNI, P.C. et al. Contribuição do uso de medicamentos para internação hospitalar. **Braz J Pharm Sci**, v.45, p.163-170, 2009.

MCGETTIGAN, P. et al. Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. **Br J Clin Pharmacol.**, v.44, n.1, p.98-100, 1997.

MEYBOOM, R.H.B. et al. Pharmacovigilance in Perspective. **Drug Safety**, v.21, n. 6, p. 429-447, 1999.

MINAYO, M.C.S. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa**. 2.ed. São Paulo: Hucitec/ABRASCO, 1998.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **J Clin Epidemiol**, v.6, n.7, 2009.

MORRISON-GRIFFITHS, S. et al. Reporting of adverse drug reactions by nurses. **Lancet**, v.361, n.9366, p.1347-1348, 2003.

NOBLAT, A.C.B., et al. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Rev Assoc Méd Bras**, v.57, n.2, p.42-45, 2010.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. **A importância da Farmacovigilância**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. (Monitorização da segurança dos medicamentos).

OPS - Organização Pan-Americana de Saúde. IVAMA, A. M. et al. **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 24 p.

OPS - Organização Pan-Americana de Saúde. **Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas**. Washington: OPS, 2010.

PAL, S.N. et al. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. **Drug Saf**, v.36, n.2, p.75-81, 2013.

PEDRÓS, C. et al. 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.

PERON, E.P. et al. Year in review: medication mishaps in the elderly. **Am J Geriatr Pharmacother**, v. 9, n.1, p.1-10, 2011.

PFAFFENBACH, G.; CARVALHO, O.M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da internação hospitalar. **Rev Assoc Méd Bras**, v.48, p.237-241, 2002.

PETRAMALE, C.A. O projeto dos hospitais sentinelas e a gerencia de risco sanitário hospitalar. In: CAPUCHO, H.C.; CARVALHO, F.D.; CASSIANI, S.H.B. (Org). **Farmacovigilância: Gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente**. São Caetano do Sul: Yendis, 2011.

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. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 20, p. 57-64, 2011.

PRIMO, L.P.; CAPUCHO, H.C. Intervenções educativas para estímulo a notificações voluntárias em um hospital de ensino da rede sentinela. **Rev Bras Farm Hosp Serv**, v.2, p.26-30, 2011.

RIBEIRO-VAZ, I. et al. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. **Rev Saúde Pública**, v.45, p.129-135, 2011.

ROMEY, G.A. et al. Notification of adverse reactions in a sentinel hospital of Fortaleza – Ceará. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, v.2, n.1, p.5-9, 2011.

ROSEBRAUGH, C.J., et al. Improving the quality of adverse drug reaction reporting by 4th-year medical students. **Pharmacoepidemiol Drug Safety**, v.12, p.97–101, 2003.

SAMPAIO, R.F.; MANCINI, M.C. Systematic review studies: a guide for careful synthesis of the scientific evidence. **Braz J Physic Ther**, v.11, n.1, 2007.

SCOTT, H.D. et al. Physician reporting of adverse drug reaction. Results of the Rhode Island adverse drug reaction reporting project. **JAMA**, v.263, p.1785-1788, 1990.

SHEA, B.J. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Med Res Methodol**, v.7, n.10, 2007.

TABALI, M. et al. Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicine. **BMC Public Health**, v. 9, n.274, 2009.

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

VARALLO, F.R; CAPUCHO, H.C.; PLANETA, C.S.; MASTROIANNI, P.C.. Safety assessment of potentially inappropriate medications (PIM) use in older people and the factors associated with hospital admission. **J Pharm Pharmaceutic Sci**, v. 14, p. 283-290, 2011b.

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.

WHO - World Health Organization. **Report on the 12th Expert Committee on the Selection and Use of Essential medicines.** Technical Report Series No. 914. Geneva: WHO, 2002.

WHO - World Health Organization. **Catalogue of health indicators: a selection of important health indicators recommended by WHO programmes.** Geneva: WHO, 1996.

WHO - World Health Organization. **International drug monitoring: the role of the national centers.** WHO Technical Report Series n. 498. Geneva: WHO, 1972.

ANEXO

IMPACT OF EDUCATIONAL INTERVENTIONS ON ADVERSE DRUG EVENTS REPORTING

Caroline Pagotto, Fabiana Varallo, Patrícia Mastroianni

*Drugs and Medicines, School of Pharmaceutical Sciences of the Universidade Estadual Paulista
Júlio de Mesquita Filho-Unesp*

Introduction: Spontaneous adverse drug events (ADE) reporting is the main source of data for assessing the risk/benefit of drugs available in the pharmaceutical market. However, its major limitation is underreporting, which hinders and delays the signal detection by Pharmacovigilance (PhV).

Objectives: To identify the techniques of educational intervention (EI) for promotion of PhV by health professionals and to assess their impact.

Methods: A systematic review was performed in the PUBMED, PAHO, LILACS and EMBASE databases, from November/2011 to January/2012, updated in March/2013. The strategy search included the use of health descriptors and a manual search in the references cited by selected papers.

Results: 101 articles were identified, of which 16 met the inclusion criteria. Most of these studies (10) were conducted in European hospitals and physicians were the health professionals subjected to most EI (12), these studies lasted from one month to two years. EI with multifaceted techniques raised the absolute number, the rate of reporting related to adverse drug reactions (ADR), technical defects of health technologies, and also promoted an improvement in the quality of reports, since there was increased reporting of ADR classified as serious, unexpected, related to new drugs and with high degree of causality.

Conclusion: Multifaceted educational interventions for multidisciplinary health teams working at all healthcare levels, with sufficient duration to reach all professionals who act in the institution, including issues related to medication errors and therapeutic ineffectiveness, must be validated, with the aim of standardizing the Good Practice of PhV and improve drug safety indicators.

Keywords: pharmacovigilance, adverse drug reaction reporting systems, education continuing, educational intervention, health knowledge, attitudes, practice

A systematic review showed that one of two hospital admissions may be arising from adverse drug events (ADEs) (1). A same prevalence of occurrence of adverse drug reactions (ADRs) can be observed during the length of hospital stay of inpatients (2); however, only 6 percent of them are reported (3). This proportion is far below than that one recommended by the World Health Organization, which targets the number of 250 reports per million of inhabitants (4). Therefore, underreporting decreases the sensitivity of the passive method of vigilance, hindering and delaying the assessment of risk/benefit of the drugs available on the pharmaceutical market.

Despite of this limitation, the spontaneous reporting systems provide high volume of information at a low cost and their most important function is the early detection of a signal (hypothesis regarding a causal relationship between the use of a drug and the development of ADR). The voluntary reports of ADE are done, mainly, by health professionals, especially physicians (5), pharmacists (6), and nurses (7). When the minimum and desirable fields for ADE are filled in the yellow card (or another specific document, because the safety drugs policies vary from country to country), this information helps to prevent and/or decrease the occurrence of ADR, medication errors and ineffective treatment, as well as to contribute to the quality of the drugs (8). Therefore, it is necessary to develop strategies that contribute to the promotion of pharmacovigilance by multidisciplinary teams in healthcare institutions.

General educational interventions (EI) have been demonstrated as an effective method applied to change the health professionals' behavior/attitude (9), because the main reasons of underreporting (ignorance, diffidence, lethargy, indifference, and complacency) (10) are demonstrated, the appropriate concepts and practices of pharmacovigilance are explained and the correct fill of forms are elucidated. Therefore, EI contribute to decrease the lack of knowledge among the reporters and to increase the awareness regarding the importance of this service in health institutions. Consequently, there is an improvement in the adherence of nurses, pharmacists and physicians in the service, resulting in the increment of the problems reporting related to safety, quality, and effectiveness of health technologies (11).

In this context, the present study aimed to identify the techniques of educational interventions used to promote pharmacovigilance in healthcare institutions by health professionals and to assess their impact on ADE reports.

METHODS

A systematic review was performed in PUBMED, PAHO, LILACS, and EMBASE computerized databases, between November of 2011 and January of 2012, updated in March/2013, to identify original studies that assessed the impact of educational interventions to encourage spontaneous reporting of ADE by health professionals.

The strategy of search was carried out according to PRISMA Statement(12). The following health descriptors were

used for data collection: “education, continuing” OR “education, medical” OR “intervention” OR “health knowledge, attitudes, practice” AND “adverse drug reaction reporting systems” OR “adverse drug reaction reported spontaneously” AND “pharmacovigilance”. A manual search was also performed in the references of selected articles to look for relevant studies that might not be identified by the health descriptors used (STEP 1).

A first screening of all articles identified was carried out, with a view to exclude review manuscripts, editorials, letters, news, abstracts of conference proceedings, data from thesis/dissertations, and original studies published in journals indexed in the databases consulted which were not written in English, Portuguese, or Spanish languages (STEP 2).

The selected articles were reviewed and those which did not perform educational interventions for health professionals to promote spontaneous reports of ADE in healthcare institutions and did not assess their impact were excluded from the present study. Included manuscripts were independently reviewed by two authors (C.P., F.R.V.) (STEP 3). Quality assessment of the manuscripts was not carried out. Disparities were resolved by discussion.

The extraction of the following variables of interest was performed: (i) design of the study; (ii) target group; (iii) workplace (level of health care where the educational interventions were carried out, corresponding to: primary [family physicians, pharmacies and drugstores]; secondary [outpatient clinics]; and tertiary [hospitals]); (iv) duration of the educational interventions; (v) techniques developed and applied; (vi) the impact on ADE reporting; and (vii) country where the study was performed.

The impact on ADE reporting was assessed in terms of the quantitative and qualitative parameters that were compared before and after the educational interventions. The quantitative impact was identified as the increase in the absolute numbers, percentages or rates of ADE reports after the educational intervention. The qualitative impact was observed as the increase in the absolute numbers, percentages or rates of reports of ADR classified as serious, unexpected, with a high degree of causality and related to new drugs on the market after the educational interventions.

RESULTS

Using the search strategy in computerized databases and manual search (STEP 1), a total of 101 articles was identified (Figure 1). After the initial screening, twenty-six were selected to be reviewed (STEP 2). Of these, sixteen met the inclusion criteria (4,13–27) (STEP 3); and ten were excluded (28–37) (Table 1).

The designs of the eligible studies were longitudinal (six randomized controlled trials, five quasi-experimental, two case-control studies, two ecological time series analysis, one observational analytic), with duration ranging between 1 month and

Table 1. Articles Excluded after Content Analysis and the Reason for Exclusion

Author (year)	Reason for exclusion
GERRITSEN et al. (2011)	EI was not developed for health professionals, but for students.
BANIASADI et al. (2008)	EI conducted for health professionals, but it did not assess the impact.
BÄCKSTRÖM et al. (2007)	EI conducted for nurses, but it did not assess the impact.
DURRIEU et al. (2007)	EI was not developed for health professionals, but for students.
GRANAS et al. (2007)	EI conducted for pharmacists; however, it did not assess the impact.
BACKSTROM et al. (2006)	Economic intervention conducted without EI.
COX et al. (2004)	No one EI was developed.
ROSEBRAUGH et al. (2003)	EI was not developed for health professionals, but for students.
MORRISON-GRIFFITHS et al. (2003)	EI conducted for nurses, but it did not assess the impact.
GOLDMAN et al. (1999)	EI conducted for health professionals, but it did not assess the impact.

Note. EI, educational intervention.

2 years. A breakdown by geographical region showed that fourteen studies were conducted in Europe. In general, the physician was the main professional involved in the educational interventions ($N = 12$) and tertiary health care was the preferred level to carry out the interventions ($N = 11$). The educational interventions techniques frequently developed in the studies were: distribution of educational material or repeated sending of emails ($N = 14$); presentations - lectures, workshops, group dynamics, periodic meetings and outreach visits ($N = 10$) and interviews or questionnaires ($N = 8$) (Table 2).

Regarding the impact of educational interventions, most studies ($N = 12$) (4,13–23) showed an increase in the absolute numbers, percentages or rates of the spontaneous reports of ADR (including those considered serious, unexpected, with a high degree of causality and related to new drugs) and technical defects of health technologies. Two studies assessed only quantitative impacts (24,25); one showed only qualitative impacts (26); and the other one did not show significant differences in the indicators evaluated (27) (Table 2).

DISCUSSION

Pharmacovigilance-based educational interventions showed positive impacts (quantitative and qualitative) on ADE spontaneous reporting by health professionals in twelve studies analyzed, which adopted multifaceted techniques for interventions, including: lectures, placement of yellow cards, distribution of

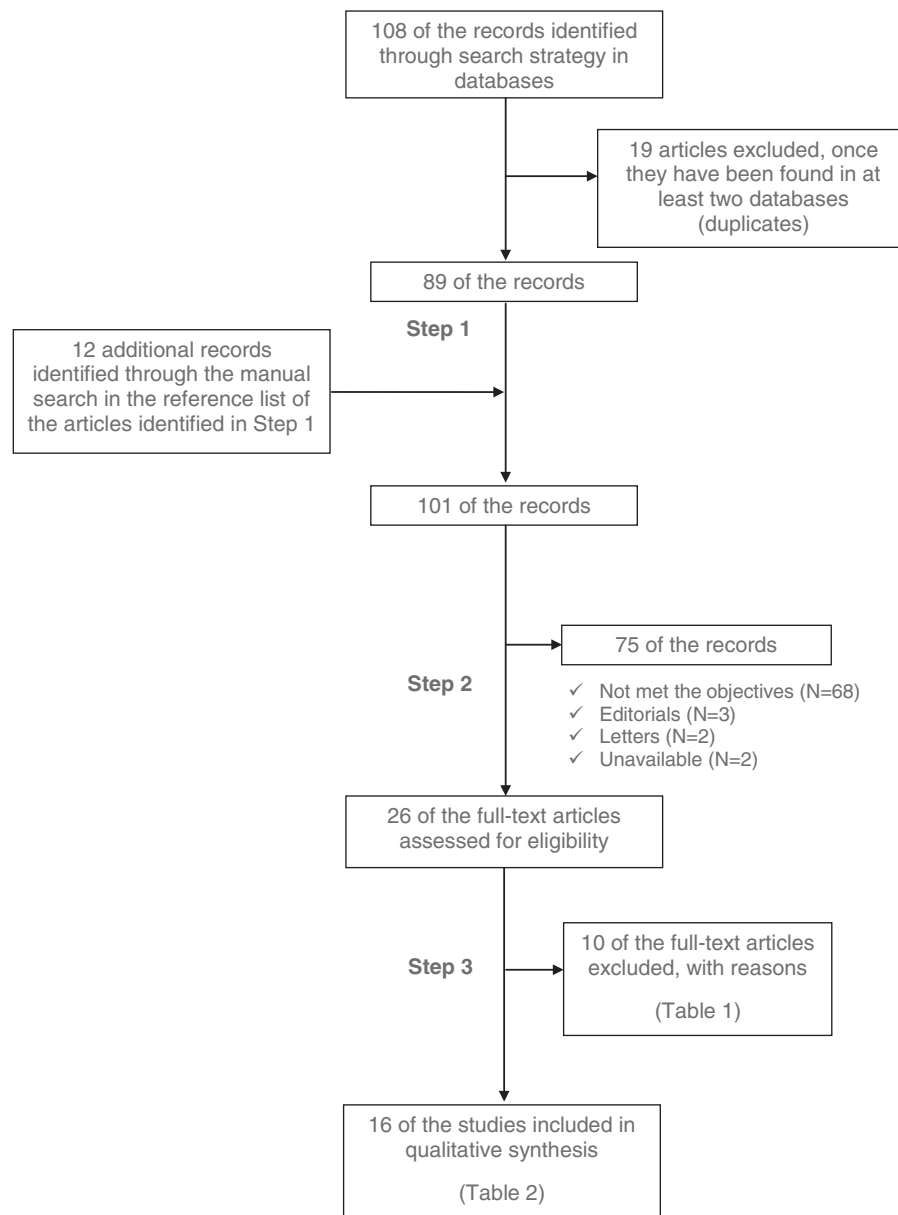


Figure 1. Flowchart of article selection process for systematic review on ADR reporting, adapted to The PRISMA Statement.

printed educational materials and giveaways, as well as the organization of workshops. The strategies adopted contributed to the adherence of health professionals to pharmacovigilance activities, changing the behavior/attitude of the employees toward the reporting of suspicions of problems related to safety and quality of health technologies. These findings corroborate the data of a systematic review performed by Forsetlund et al. (9), whose authors noted that general interventions (not related to ADR reporting/vigilance) developed for health professionals which apply multifaceted techniques are more effective in changing their behavior/attitude than single strategies.

Two studies applied only one technique in the educational intervention – repeated sending of emails (24,27). However, just one showed a quantitative impact on ADR reporting (24).

The difference may be explained due to the major frequency of EI technique carried out by the Italian group (they sent an email with a brief newsletter on drug safety, once a month, for 10 months) (24) when compared with the work performed by the Swedish group (they sent an email, three times in a year, with information regarding the importance of ADR report) (27). This finding suggests the importance of continuing education for health professionals to improve ADR reports.

The assessment of educational interventions' impact by the absolute numbers of ADE reports has an important limitation, because this indicator does not take several factors into account that may increase or decrease these numbers. Therefore, the safety indicators may be overestimated. For example, the rise in the absolute number of spontaneous reports of ADE may

Table 2. Description of the Countries, Level of Healthcare, Methods, and Educational Interventions' Impact of the Studies Published in the Databases PUBMED, PAHO, LILACS, and EMBASE, from November of 2011 to January of 2012, Updated in March of 2013

Educational intervention methods							
Study design	Target group (N)	Workplace	Duration (month)		Techniques	Results	Author (year)/country
			EI	Follow-up			
Cluster-randomized controlled trial	Physicians (N = 6,579)	Tertiary Secondary	-	After EI: 20	1) Workshops or telephone interviews 2) Distribution of educational materials	- Workshop: the spontaneous ADR reporting rate increased (RR 3.97; 95% CI 3.86,4.08), as well as the report rate of serious ADRs (RR 6.84; 95% CI 6.69, 6.98) and for high-causality ADRs (RR 3.58; 95% CI 3.51, 3.66) - Telephone interviews: less efficient, but they also improve ADR reporting (RR 1.02; 95% CI 1.00,1.04).	HERDEIRO et al. (2012) Portugal
Cluster-randomized controlled trial	Physicians Nurses (N = not mentioned)	Primary	12	-	1) Repeated distribution of educational material	- There was not observed significant difference between the mean numbers of ADR reports <i>per unit</i> in case group (1.03 ± 2.46) and control group (0.70 ± 1.21). However, the mean number of high quality reports <i>per unit</i> was grater in the case group (0.47 ± 0.94) than the control group (0.20 ± 0.57).	JOHANSSON et al. (2011) Sweden
Cluster-randomized controlled trial	Pharmacists (N = 364)	Tertiary Primary	1	After EI: 20	1) Telephone interviews 2) Workshops 3) Distribution of educational material	-The rate of ADR reporting <i>per 1000</i> pharmacists-month in the case group increase (RR 3.22; 95% CI 1.33;7.80), including ADR classified as: severe (RR 3.87; 95% CI 1.29;11.61); unexpected (RR = 5.02; 95% CI 1.33, 18.93), when compared with the control group.	RIBEIRO-VAZ et al. (2011) Portugal
Cluster-randomized controlled trial	Pharmacists (N = 117)	Primary	12	Before EI: 12	1) Repeated sending of emails (3 times/year)	- The proportion of units reporting ADRs did not differ between the intervention and the control group (49 vs. 52%). -The proportion of high-quality reports did not differ between groups.	JOHANSSON et al. (2009) Sweden
Cluster-randomized controlled trial	Pharmacists (N = 1,433)	Tertiary Secondary Primary	4	Before EI: 12	1) Group dynamics 2) Distribution of educational material	The rate of ADR reporting <i>per 1000</i> pharmacists-year increase (RR 5.87, 95% CI 1.98,17.39), including ADR classified as: serious (RR 9.79, 95% CI 2.24, 42.66); high-causality (RR 8.67, 95% CI 2.12, 35.42); unexpected (RR 4.41, 95% CI 1.11, 17.53) and new-drug related (RR 9.33, 95% CI 2.53, 34.40)	HERDEIRO et al. (2008) Portugal

Educational intervention methods							
Study design	Target group (N)	Workplace	Duration (month)		Techniques	Results	Author (year)/country
			EI	Follow-up			
Cluster-randomized controlled trial	Physicians (N=6,541)	Tertiary Secondary	5	After EI: 11	1) Educational outreach visit 2) Distribution of educational material (reminder cards, yellow card placement)	- The rate of ADR reporting per 1000 physicians-year increase (RR 6.32, 95% CI 3.81, 27.51), including ADR classified as: serious (RR 6.32, 95% CI 2.09, 19.16); high-causality (RR 8.75, 95% CI 3.05, 25.07); unexpected (RR 30.21, 95% CI 4.54, 200.84) and new-drug related (RR 8.04, 95% CI 2.10, 30.83)	FIGUEIRAS et al. (2006) Portugal
Quasi-experimental	Health professionals (N = 737)	Cites no healthcare level	10	Before EI: 4 After EI: 10	1) Repeated sending of emails (10 times in 10 months)	The overall number of reports coming from the intervention group increased by 49.2%, while the number of reports coming from the control groups increased by 8. 8%.	BIAGI et al. (2013) Italy
Quasi-experimental	Physicians Pharmacists Nurses (N = not mentioned)	Tertiary	4	After EI: 12	1) Lectures 2) Workshops 3) Distribution of educational materials, reminders 4) Giveaways	- Spontaneous reports increased by 225% in the first EI; 146% in the second EI; 471% in the third EI and 284% after the fourth EI.	PRIMO and CAPUCHO (2011) Brazil
Quasi-experimental	Nurses (N = 117)	Tertiary	12	-	1) Lectures 2) Questionnaires	- The EI resulted in at least a 10-fold increase in the ADR reporting rate (<i>per</i> 1000 hospital admission-year)	BÄCKSTRÖM et al. (2002) Sweden
Quasi-experimental	Physicians Pharmacists (N = not mentioned)	Tertiary	12	-	1) Sending educational material (reminder cards, update letter and a spare yellow card)	1 year after EI: 95 reports were received compared to 40 for the previous year; 15% of the ADRs reported were considered medically significant.	CLARKSON et al. (2001) England
Quasi-experimental	Physicians (N = 193)	Tertiary	24	-	1) Telephone interview 2) Questionnaires 3) Distribution of reminders 4) Yellow card placement	- EI led to an approximate 5-fold increase in reports, being 40% serious ADRs.	McGETTINGAN et al. (1997) Ireland
Quasi-experimental	Physicians (N = not mentioned)	Cites no healthcare level	24	-	1) Telephone interview 2) Distribution of educational materials 3) Questionnaires	- The absolute number of reports increased more than 17-fold. - Significant increase in the number of reports of serious ADRs.	SCOTT et al. (1990) USA

Table 2. Continued

Educational intervention methods							
Study design	Target group (N)	Workplace	Duration (month)		Techniques	Results	Author (year)/country
			El	Follow-up			
Case-control	Physicians (N = not mentioned)	Tertiary	1 - 2	Before EI: 12 After EI: 12	1) Visits 2) Collection of reports made	- Total ADR reporting rate (number of reports/number of beds) in the two case groups increase, respectively, from 3% to 25% and from 11% to 40%. -40% of ADR after the EI was classified as severe. No significant difference was observed in the control group.	GONY et al. (2010) France
Case-control	Physicians Pharmacists (N = 3,784)	Cites no healthcare level	12	Before EI: 12	1) Distribution of educational material 2) Questionnaire 3) Awards	- The proportion of ADR reporting by physicians and pharmacists of case groups increase, respectively, 131% and 92%. - The proportion of appropriate ADR reported by physicians and pharmacists of case groups increase, respectively, 181% and 130%. - The increase in reporting by physicians and pharmacists of case group was significantly greater than that seen in the control group.	BRACCHI et al. (2005) Wales
Ecological time series analysis	Physicians (N = not mentioned)	Tertiary	24	Before EI: 48	1) Periodic educational meetings 2) Distribution of educational material (memory-cards) 3) Economic incentive	- The proportion of spontaneous ADR reporting increase from 29.5% to 71.5%. - The proportion of serious cases reported increase from 32.5% to 63.1%.	CEREZA et al. (2010) Spain
Ecological time series analysis	Physicians (N = not mentioned)	Tertiary	24	Before EI: 48	1) Periodic educational meetings 2) Distribution of educational material (reminder cards) 3) Economic incentive	- The proportion of spontaneous ADR reporting increase from 29.5% to 71.5%. - The proportion of serious cases reported increase from 32.5% to 63.1%.	PEDRÓS et al. (2009) Spain

Note. EI, educational intervention; ADR, adverse drug reaction; RR, relative risk; CI, confidence interval.

be related to the inauguration of new wards or to the recruitment of new employees in the health institutions. Therefore, the improvement in the number of ADE reports might not be associated, necessarily, with the educational interventions.

Most interventions ($N = 11$) were conducted at the tertiary healthcare level. This is a good strategy in countries where the health professionals work in different levels of healthcare services (primary/secondary and tertiary), because the knowledge and attitudes acquired in educational interventions at the hospital can cover a larger geographic area, improving the surveillance of different drugs. However, the conduction of EI is necessary in all healthcare levels (drugstores, pharmacies, offices, ambulatories, and hospitals), with the purpose of stimulating the passive vigilance, the detection of ADE and to contributing for the assessment of drug safety and the regulation of pharmaceutical market.

Physicians were frequently included in the educational interventions identified ($N = 12$). In Europe, these professionals contribute with the most of the ADR reports received by Pharmacovigilance Centers (38); indeed, some international programs of drug monitoring, for example the Swedish program, do not allow ADR reporting by pharmacists and nurses (39). The reason for this approach may be the belief that doctors, because they are the professionals responsible for the diagnosis, perform ADR reports of better quality (8).

All studies were conducted in countries that are members of the official World Health Organization (WHO) Program for International Drug Monitoring, which demonstrate the concern of these nations to raise the compliance of the health professionals to the pharmacovigilance service and to achieve the target number of ADR reports recommended by WHO. Therefore, the rates of underreporting would be minimized, allowing accurate evaluation of the safety, quality and effectiveness of available health technologies on the pharmaceutical market.

Regarding the duration of educational interventions, it was noted that those of longer duration aimed to cover larger numbers of employees of the institutions to increase the health professionals' adherence and participation in the study, and to contribute to safety drug analysis. Besides, the periods established for the monitoring of ADE spontaneous reporting were useful to demonstrate the need for continuing education, because the numbers and rates of reports tended to be equal to those in the period before intervention, that is to say, a few months after the application of the educational intervention techniques. Therefore, Ribeiro-Vaz et al. (4) recommend the periodic updating of professionals, to keep them aware about the importance of reporting the suspicion of ADE.

Limitations of the Study

Data may be underestimated, owing to selection bias, because just four databases were consulted and only articles written in Spanish, English and Portuguese were analyzed. Consequently, some other pharmacovigilance educational interventions car-

ried out to improve ADE reporting may not have been identified by the methodology adopted in this study. Furthermore, the quality assessment of the eligible manuscripts was not carried out. Therefore, the reliability of the findings demonstrated in the systematic review should be evaluated with caution.

CONCLUSION

Educational interventions for the promotion of pharmacovigilance by health professionals should: (i) be directed at a multidisciplinary health team and include issues related to ADR, technical defects of health technologies, medication errors and ineffective therapy; (ii) use multifaceted techniques with: lectures, group dynamics (to practice correct filling of yellow card), distribution of educational material and certificates; (iii) continue for the length of time needed to reach most professionals in the health institution (this variable depends on the size of the establishment staff); (iv) be conducted at all levels of health care to reach different patients and drugs, making it possible to assess the attributes of safety, quality and effectiveness of most drugs available in the public health sector, and (v) be offered periodically, with the view to update the health professionals in the pharmacovigilance service.

CONTACT INFORMATION

Caroline Pagotto Pharmacy student of the School of Pharmaceutical Sciences of the Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP

Fabiana Varallo PhD student of the School of Pharmaceutical Sciences of the Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP

Patrícia Mastroianni (pmastro@fcfar.unesp.br) Assistant Doctor Professor of the School of Pharmaceutical Sciences of the Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP

CONFLICTS OF INTEREST

There is no conflict of interests.

REFERENCES

1. Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: A literature review and novel analysis. *Drug Saf.* 2010;33:233-244.
2. Dequiro AB, Mol PG, van Doormaal JE, et al. Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: A prospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf.* 2011;34:1089-1100.
3. Hazell L, Shaki SA. Under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf.* 2006;29:385-386.
4. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, Figueiras A. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. *Rev Saude Publica.* 2011;45:129-135.
5. Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Saf.* 1999;21:429-447.

6. Conforti A, Opri S, D'Incau P, et al. Adverse drug reaction reporting by nurses: Analysis of Italian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:597-602.
7. Gedde-Dahl A, Harg P, Stenberg-Nilsen H, et al. Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:999-1005.
8. OPS. *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Washington, DC: OPS, © 2010. (Red PARF Documento Técnico No. 5). 78 pág.
9. Forsetlund L, Bjørndal A, Rashidian A, et al. Continuing Education meeting and workshops: Effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;15:CD00303.
10. López-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf.* 2009;32:19-31.
11. Molokhia M, Tanna S, Bell D. Improving reporting of adverse drug reactions: Systematic review. *Clin Epidemiol.* 2009;1:75-92.
12. 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;62:1006-1012.
13. Herdeiro MT, Ribeiro-Vaz I, Ferreira M, et al. Workshop- and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting: A cluster-randomized trial in Portugal. *Drug Saf.* 2012;35:655-665.
14. Cereza G, Agustí A, Pedrós C, et al. Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:937-945.
15. Gony M, Badie K, Sommet A, et al. Improving adverse drug reaction reporting in hospitals results of the French pharmacovigilance in Midi-Pyrénées Region (PharmacoMIP) Network 2-Year Pilot Study. *Drug Saf.* 2010;33:409-416.
16. Pedrós C, Vallano A, Cereza G, et al. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians: A time series analysis in Spain. *Drug Saf.* 2009;32:77-83.
17. Herdeiro MT, Polónia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving the reporting of adverse drug reactions. A cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Saf.* 2008;31:335-344.
18. Figueiras A, Herdeiro MT, Polónia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions. A cluster-randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:1086-1093.
19. Bracchi RC, Houghton J, Woods FJ, et al. A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:221-223.
20. Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:647-650.
21. Clarkson A, Ingleby E, Choonara I, Bryan P, Arlett P. A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions. *Arch Dis Child.* 2001;84:337-339.
22. McGettigan P, Golden J, Conroy RM, Arthur N, Feely J. Reporting of adverse drug reaction by hospital doctors and the response to intervention. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44:98-100.
23. Scott HD, Thacher-Renshaw A, Rosenbaum SE, et al. Physician reporting of adverse drug reaction. Results of the Rhode Island adverse drug reaction reporting project. *JAMA.* 1990;263:1785-1788.
24. Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, et al. Underreporting in pharmacovigilance: An intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:237-244.
25. Primo LP, Capucho HC. Intervenções educativas para estímulo a notificações voluntárias em um hospital de ensino da rede sentinela. *Rev Bras Farm Hosp Serv.* 2011;2:26-30.
26. Johansson ML, Hägg S, Wallerstedt SM. Impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports: A randomized controlled study. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:14-19.
27. Johansson ML, Brunlöf G, Edward C, Wallerstedt SM. Effects of e-mails containing ADR information and a current case report on ADR reporting rate and quality of reports. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:511-514.
28. 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.* 2013;34:755-762.
29. Baniasadi S, Fahimi F, Shalviri G. Developing an adverse drug reaction reporting system at a teaching hospital. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:408-411.
30. Bäckström M, Ekman E, Mjörndal T. Adverse drug reaction reporting by nurses in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:613-618.
31. Durrieu G, Hurault C, Bongard V, Damase-Michel C, Montastruc JL. Perception of risk of adverse drug reactions by medical students: Influence of 1 year pharmacological course. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:233-236.
32. Granas AG, Buajordet M, Stenberg-Nilsen H, Harg P, Horn AM. Pharmacists' attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:429-434.
33. 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;62:381-385.
34. Cox AR, Marriott JF, Wilson KA, Ferner RE. Adverse drug reaction teaching in UK undergraduate medical and programmes. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29:31-35.
35. Rosebraugh CJ, Tsong Y, Zhou F, et al. Improving the quality of adverse drug reaction reporting by 4th-year medical students. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12:97-101.
36. Morrison-Griffiths S, Walley TJ, Park BK, Breckenridge AM, Pirmohamed M. Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet.* 2003;361:1347-1348.
37. Goldman SA. Use of a mail-out continuing education article to teach health professionals about drug-induced disease. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:1126-1135.
38. Zolezzi M, Parsotam N. Adverse drug reaction reporting in New Zealand: Implications for pharmacists. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1:181-188.
39. Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13:457-464.

Araraquara, 16 de dezembro de 2013

De acordo,

Caroline Pagotto

Prof^a Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni