



Escola Nacional de Saúde Pública

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM CONTEXTO DE INTERNAMENTO HOSPITALAR EM PORTUGAL CONTINENTAL

*Descrição espaço-temporal da ocorrência dos eventos e
identificação de barreiras a notificação*

Doutoramento em Saúde Pública
Especialidade em Epidemiologia

Gianina Scripcaru

Janeiro 2018



Escola Nacional de Saúde Pública

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM CONTEXTO DE INTERNAMENTO HOSPITALAR EM PORTUGAL CONTINENTAL

*Descrição espaço-temporal da ocorrência dos eventos e
identificação de barreiras a notificação*

Tese apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Saúde Pública, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Carla do Rosário Delgado Nunes de Serpa

Janeiro 2018

Comissão de Acompanhamento

Prof. Doutora Carla do Rosário Delgado Nunes de Serpa
Professora Associada com Agregação
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Prof. Doutora Maria do Céu Caixeiro Mateus
Senior Lecturer in Health Economics da Faculty of Health and Medicine da Lancaster
University, Reino Unido

Prof. Doutora Cláudia Indira Xavier Furtado
Professora Auxiliar Convidada
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Fazem parte desta dissertação as seguintes publicações:

- I. Scripcaru, G., C. Mateus, and C. Nunes, Adverse drug events—Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. PLOS ONE, 2017. 12(6): p. e0178626.
- II. Scripcaru, G., C. Mateus, and C. Nunes, A decade of adverse drug events in Portuguese hospitals: space-time clustering and spatial variation in temporal trends. BMC Pharmacology and Toxicology, 2017. 18(1): p. 34.
- III. Scripcaru, G., C. Mateus, and C. Nunes, Attitudes of the healthcare professional towards reporting adverse drug reactions – a pilot study in Lisbon County Hospital and determinants for under-reporting. (submetido)

O presente trabalho de investigação foi financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia através da atribuição uma Bolsa de Doutoramento Individual [SFRH / BD / 79860 / 2011]



À memória do meu Pai

AGRADECIMENTOS

"O agradecimento é a memória do coração. "

Lao Tse

À Professora Carla Nunes, pela determinação e persistência com que me orientou, pela paciência, disponibilidade, amizade, compreensão e principalmente pelo apoio incondicional durante todo este período. Obrigada pela confiança e por acreditar em mim desde o primeiro dia, mesmo antes de ser aluna de doutoramento. Por acreditar num projeto que, apesar de muitas dificuldades, chegou ao seu fim e por estar sempre perto nos momentos difíceis, de desespero e de desistência ... Foi, desde início foi a inspiração desta grande aventura, e sem a qual não teria sido possível.

À Professora Céu Mateus pela disponibilidade, atenção dispensada, paciência, dedicação e profissionalismo.

À Professora Cláudia Furtado, o meu profundo agradecimento pela amabilidade e disponibilidade.

À Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. (ACSS) pela disponibilização das bases de dados relativas ao Base de Dados de Morbilidade Hospitalar (BD GDH).

Um reconhecimento ao conselho de administração e aos profissionais de saúde do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE pela disponibilidade, autorização e participação no estudo.

À Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) pelo apoio concedido através da Bolsa de Doutoramento Individual [SFRH / BD / 79860 / 2011].

À todos os colegas e colaboradores da Escola Nacional de Saúde Pública que contribuíram direta ou indiretamente para a boa prossecução deste trabalho.

À Tita e ao Fernando, que sempre me incentivaram mesmo nos momentos de desespero, agradeço a amizade, paciência e a permanente disponibilidade.

À Patricia agradeço toda a amizade, apoio e dedicação.

À minha família e amigos que manifestaram sempre o seu apoio, acreditando que era capaz.

À minha mãe, por ser a minha grande inspiração.

À Mariana e ao Vinício que estiveram sempre ao meu lado.

Por fim, ao Liviu, porque sem ele nada disto teria sido possível.

Índice

| | |
|--|-----|
| ÍNDICE DE TABELAS..... | II |
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | II |
| SIGLAS, ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS | II |
| RESUMO..... | III |
| ABSTRACT | 10 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 17 |
| 2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO..... | 24 |
| 2.1. Farmacovigilância..... | 25 |
| 2.1.1. Enquadramento da Farmacovigilância..... | 25 |
| 2.1.2. Conceitos | 28 |
| 2.1.3. Importância e Complexidade da Farmacovigilância..... | 29 |
| 2.1.4. Parceiros em Farmacovigilância..... | 30 |
| 2.2. Reações Adversas a Medicamentos..... | 32 |
| 2.2.1. Classificação das Reações Adversas | 32 |
| 2.2.2. Diagnóstico e Causalidade | 35 |
| 2.2.3. Incidência das Reações Adversas | 37 |
| 2.2.4. Evitabilidade das Reações Adversas..... | 38 |
| 2.2.5. Métodos utilizados para detetar e estudar os eventos adversos..... | 39 |
| 2.3. Fatores que podem contribuir para a ocorrência de reações adversas..... | 44 |
| 2.3.1. Fatores Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos..... | 44 |
| 2.3.2. Comorbilidades Associadas..... | 45 |
| 2.3.3. Condições Fisiológicas Especiais..... | 46 |
| 2.3.4. Interações Medicamento-Medicamento | 48 |
| 2.3.5. Interações Medicamento - Alimento..... | 49 |
| 2.3.6. Estilos de Vida..... | 49 |
| 2.3.7. Variabilidade Genética..... | 49 |
| 2.3.8. Adesão à Terapêutica..... | 50 |
| 2.3.9. Erros de Medicação..... | 50 |
| 3. FINALIDADE E OBJETIVOS..... | 52 |
| 3.1. Finalidade | 53 |
| 3.2. Objetivos do estudo | 53 |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS..... | 56 |
| 4.1. Evolução do Sistema de Notificação Reações Adversas a Medicamentos em Portugal..... | 57 |

| | | |
|------|--|-----|
| 4.2. | Eventos Adversos a Medicamentos no Internamento Hospitalar de 2004 a 2013 | 58 |
| 4.3. | Análise da distribuição espaço-temporal dos eventos adversos em Portugal Continental de 2004 a 2013, por município | 63 |
| 4.4. | Estudo Piloto aos Profissionais de Saúde | 64 |
| 5. | RESULTADOS | 70 |
| 5.1. | Evolução do Sistema de Notificação Reações Adversas a Medicamentos na Europa e em Portugal | 71 |
| 5.2. | Caracterização dos eventos adversos a medicamentos no contexto de internamento hospitalar em Portugal Continental de 2004 a 2013 | 78 |
| 5.3. | Análise da distribuição espaço-temporal dos eventos adversos em Portugal Continental de 2004 a 2013, por município | 89 |
| 5.4. | Análise do comportamento, atitudes e conhecimentos dos profissionais de saúde face ao sistema de notificação espontâneo de reações adversas a medicamentos | 98 |
| 6. | DISCUSSÃO GERAL, CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS | 114 |
| 6.1. | Discussão Geral | 115 |
| 6.2. | Conclusões | 119 |
| 6.3. | Perspetivas Futuras | 121 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 123 |
| | ANEXOS | 138 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Métodos apropriados para detetar os eventos adversos - adaptado de Meyboom <i>et al.</i> e Brewer <i>et al.</i> (102, 103) | 39 |
| Tabela 2: As vantagens e as limitações do sistema de notificação espontâneo, adaptado de Lexchin (105) | 40 |
| Tabela 3: Descrição das variáveis | 61 |
| Tabela 4: Variáveis transformadas..... | 62 |
| Tabela 5: Operacionalização das variáveis de caracterização | 66 |
| Tabela 6: Análise descritiva das variáveis..... | 67 |
| Tabela 7: Operacionalização da Variável Dependente..... | 68 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Ilustração do papel da farmacovigilância (11-13) | 18 |
| Figura 2: Ilustração da estrutura da tese..... | 21 |
| Figura 3: Evolução do índice PBRR em EEE* e em Portugal entre 2003 e 2016 (* os valores referentes a 2003 e 2004 apenas contemplam informação sobre países da EU) | 75 |

SIGLAS, ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

Parte em português:

ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.

BD GDH - Base de Dados de Morbilidade Hospitalar

DP – Desvio Padrão

EAM - Eventos Adversos relacionados com Medicamentos

EEE - Espaço Economico Europeu

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

EVA – Escala Visual Analógica

IAM - Intoxicações Acidentais por Medicamentos

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

RAM - Reações Adversas a Medicamentos

UE – União Europeia

Em inglês:

ADE – *Adverse Drug Events*

AERS - *Adverse Event Reporting System*

ADR - *Adverse Drug*

AP - *Accidental Poisoning*

EUDRAVIGILANCE - *European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*

FDA - *Food and Drug Administration*

PBRR - *Population-based Reportig Ratio*

rym – *Adverse drug reaction reports per year per million inhabitants*

SD – *Standard Deviation*

VAS – *Visual Analogue Scale*

PEM – *Prescription Event Monitoring*

RESUMO

A prevenção dos eventos adversos a medicamentos representa uma preocupação crescente na medicina moderna. Para um sistema de vigilância robusto e abrangente são imprescindíveis o reconhecimento, numa fase inicial, e o tratamento adequado de eventos adversos relacionados com medicamentos. O presente trabalho pretende contribuir para o conhecimento da prevalência de eventos adversos a medicamentos em contexto hospitalar em Portugal Continental, abordando um conjunto de questões que são fundamentais para o melhor conhecimento e controlo deste eventos.

Para tal, foram desenvolvidos quatro estudos, que se complementam, baseados em três fontes de dados distintas: os relatórios anuais com número de notificações de reações adversas recebidas da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) e da Agência Europeia do Medicamento (EMA) de 2003 a 2016, a Base de Dados de Morbilidade Hospitalar (BD GDH) para os anos de 2004 a 2013 e a análise das respostas a um questionário para os profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) de um hospital pertencendo ao *cluster* identificado como crítico relativamente à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em contexto hospitalar.

I. Evolução do Sistema de Notificação Reações Adversas a Medicamentos na Europa e em Portugal

A introdução do método de monitorização através de sistema de notificação de reações adversas a medicamentos foi imposta após a tragédia da talidomida. A Holanda foi o primeiro país a criar um centro de farmacovigilância em 1963 e, em 1964, a Inglaterra implementou o sistema de notificação de reações adversas através do "Yellow Card".

Desde então, na Europa, a maioria dos países implementaram sistemas de notificação organizados de forma própria em cada país. Alguns países destacam-se pela existência de sistemas de farmacovigilância específicos, que permitem a deteção e notificação precoce de reações adversas.

Em Portugal, a atividade de farmacovigilância é regulamentada através do Sistema Nacional de Farmacovigilância que foi criado em 1992, devido à adesão de Portugal à Comunidade Económica Europeia, concretizado pelo Despacho Normativo 107/92 que determina o estudo e análise da informação relativa a reações adversas notificadas pelos profissionais de saúde e pela indústria farmacêutica.

O objetivo deste primeiro estudo foi estimar e descrever o padrão temporal do número de notificações enviadas para as autoridades reguladoras de saúde nacionais por ano e por milhão de habitantes, calculadas de forma global para todos os países pertencentes ao Espaço Económico Europeu (EEE) ou União Europeia (UE) e em Portugal, no período de 2003-2016. Os valores utilizados foram recolhidos a partir dos Relatórios Anuais da Agência Europeia do Medicamento e dos Boletins de Farmacovigilância do INFARMED para o número de notificações de reações adversas a medicamentos (RAM). A estimativa da população da UE, do (EEE) e de Portugal foi recolhida a partir dos relatórios EUROSTAT para os anos em análise.

A análise utilizou o índice PBRR (*Population-based Reporting Ratio*) que calcula o número de *rym* (*ADR reports per year per million inhabitants*) por ano e por milhão de habitantes.

Os resultados mostram uma tendência crescente contínua tanto ao nível Europeu como em Portugal, sendo esta tendência mais acentuada a partir de 2006. O ano 2013 foi um ano marcante, tanto para o sistema de farmacovigilância europeu como também para o sistema nacional. Foi neste ano que o PBRR do EEE e de Portugal ultrapassaram a barreira de 300 *rym*, meta proposta para um sistema de farmacovigilância eficiente.

A alteração legislativa de 2012, que proporcionou aos utentes a possibilidade de notificação de RAM, tem vindo a contribuir para a evolução do sistema de notificação. Em 2013 foram recebidas 3461 notificações de reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância nacional. No mesmo ano, em Portugal Continental, foram identificados 18.262 casos de RAM em contexto hospitalar, o que significa que apenas 19% das RAM foram notificadas.

Em 2016, o total das notificações recebidas no INFARMED foi de 5.698 (551 *rym*) dos quais 215 notificações (7,50%) foram diretamente por parte dos doentes.

II. Caracterização dos eventos adversos a medicamentos no contexto de internamento hospitalar em Portugal Continental de 2004 a 2013

O objetivo deste segundo estudo foi identificar e caracterizar os eventos adversos relacionados com medicamentos (EAM) em contexto hospitalar, incluindo: reações adversas aos fármacos, substâncias medicinais e biológicas no uso terapêutico (RAM) e as intoxicações acidentais por drogas, substâncias medicinais e biológicas (IAM). Foi realizado um estudo nacional descritivo e retrospectivo para

calcular a taxa de eventos adversos a medicamentos em Portugal durante 10 anos. Os resultados foram analisados por ano em função da idade, do género, do tempo de internamento, número de óbitos. Adicionalmente foram identificadas as RAM e IAM mais frequentes e descritas em função do grupo etário e género.

Neste estudo foram utilizadas as Bases de Dados de Morbilidade Hospitalar (BD GDH) da Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. (ACSS) relativas de 2004 a 2013. Os eventos foram identificados com base na codificação dos Grupos de Diagnósticos Homogêneos (GDH), utilizando os códigos E930 a E949.9 para as RAM e E850 a E858.9 para IAM.

Durante o período em análise houve 9 320 076 doentes, dos quais 133 688 (1,46%) apresentaram pelo menos um EAM. Destes, 96% eram relacionados com RAM e 4% com IAM. A idade média dos doentes com EAM foi de 63,79 anos [desvio padrão (DP) 21,31], 54,50% eram do género feminino e o tempo médio de internamento foi de 14,05 dias (DP 22,19). Os doentes com IAM apresentaram uma idade média de 41,06 anos (DP 34,05), 54,70% eram do género feminino e em média a duração do tempo de internamento foi, em média de 7,15 dias (DP 19,42).

Foram identificados neste período 10 691 óbitos, que representam 8,00% do total de doentes com EAM. Os doentes acima de 65 anos foram mais afetados por RAM e os menores até 18 anos foram mais afetados por IAM.

Os antibióticos foram identificados como o grupo terapêutico que originou mais RAM e os tranquilizantes à base de benzodiazepina foram o principal grupo terapêutico no caso das IAM.

Na última década, observou-se uma tendência crescente para as reações adversas, no entanto, as intoxicações acidentais com medicamentos mantiveram um padrão relativamente estável.

Este estudo foi publicado em: *Scripcaru, G., C. Mateus, and C. Nunes, Adverse drug events—Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. PLOS ONE, 2017. 12(6): p. e0178626.*

III. Análise da distribuição espácio-temporal dos eventos adversos em Portugal Continental de 2004 a 2013, por município

O terceiro estudo teve como objetivo a identificação das zonas de risco acrescido de eventos adversos relacionados com os medicamentos, através da caracterização espácio-temporal da distribuição dos mesmos em Portugal Continental. Adicionalmente, neste estudo procurou-se identificar a variação espacial das tendências temporais por município.

À semelhança do estudo anterior, foi utilizada a BD GDH de 2004 a 2013. O processo de *clustering* espácio-temporal utilizado foi para a identificação das zonas críticas para ocorrência de EAM. Para cumprir o objetivo proposto foram realizadas as seguintes análises:

- uma análise puramente espacial, por ano de notificação e global;
- uma análise espácio-temporal (de 2004 a 2013, de 2004 a 2008 e de 2009 a 2013); e
- uma análise de variação espacial das tendências temporais.

Através da análise espácio-temporal foram identificados como zonas críticas os *clusters* da região de Lisboa e centro de Portugal tanto na análise global de 2004 a 2013 como também em períodos de 5 anos. O *cluster* da região de Lisboa (*cluster 1*) incluiu cinco municípios e o da região Centro (*cluster 2*) quarenta e oito municípios. Utilizando o mesmo tipo de análise para os dois subperíodos, com um ponto de corte em 2008/2009, foram identificadas áreas críticas semelhantes no período 2004-2008 para os anos 2006-2007 na área metropolitana de Lisboa (*cluster 3*) e 2007-2008 para a região Centro (*cluster 4*). Para o segundo período (2009-2013), foram identificados mais três *clusters*, além dos já conhecidos. Estes três *clusters* estão localizados na área metropolitana do Porto, região do Algarve e região Centro. Todos os *clusters* neste período são considerados críticos para os anos de 2012 e 2013.

Relativamente às tendências, a taxa global apresentou uma variação percentual anual média de +7,8%, com elevada heterogeneidade de espaço-tempo e variação nos *clusters* de tendências temporais ($p < 0,001$). Inicialmente foi desenvolvido um modelo global de análise, e para o período de 2004 a 2013, todos os *clusters* apresentaram tendências crescentes. No entanto, quando analisados para períodos de 5 anos, identificamos dois *clusters* com tendências decrescentes no período 2004 a 2008. Um *cluster* na região de Porto abrangendo oito municípios, com uma taxa de diminuição de 2,90%, e outro com trinta municípios da região centro de Portugal, com uma taxa de diminuição de 2,2%.

As áreas com proporção elevada de EAM identificadas, não se sobrepõem com os resultados das tendências, mas a análise conjunta dos resultados revelam perspectivas promissoras para a implementação de projetos futuros para controlo de um problema desafiante.

O número de EAM tem aumentado na última década em Portugal, sendo o subgrupo de intoxicações acidentais mais estável no tempo do que o das reações adversas. Observou-se elevada variabilidade de distribuição de EAM em todo o país e o método aplicado a este estudo, uma combinação entre *clustering* espaço-temporal e variação espacial nas tendências temporais, permitiu a identificação das áreas com alto risco e com tendência temporal diferente do resto do país.

O aumento da frequência de eventos adversos relacionados com os medicamentos era esperado, considerando vários fatores que podem contribuir para a ocorrência destes eventos (novos medicamentos, envelhecimento populacional, medicamentos múltiplos em terapia, comorbidades etc.).

Este estudo foi publicado em: *Scripcaru, G., C. Mateus, and C. Nunes, A decade of adverse drug events in Portuguese hospitals: space-time clustering and spatial variation in temporal trends. BMC Pharmacology and Toxicology, 2017. 18(1): p. 34.*

IV. Análise do comportamento, atitudes e conhecimentos dos profissionais de saúde face ao sistema de notificação espontâneo de reações adversas a medicamentos

Foi conduzido um estudo transversal num hospital público do município de Lisboa, área identificada como crítica no estudo 2, com o objetivo de caracterizar o comportamento dos profissionais de saúde em Portugal perante o sistema de notificação espontâneo de reações adversas a medicamentos. Foram analisadas as atitudes e os conhecimentos que influenciaram o processo de notificação.

Os sistemas de notificação espontânea de RAM continuam a ser um dos melhores meios de coletar informações após a autorização de comercialização dos medicamentos.

Os dados foram recolhidos através do preenchimento de um questionário anónimo e individual, usando uma escala EVA (Escala Visual Analógica). As respostas

foram pontuadas desde total discordância (zero) à total concordância (dez). As atitudes e os conhecimentos foram avaliados utilizando as razões propostas por Inman, designadas “os sete pecados mortais”.

A amostra incluiu oitenta e cinco profissionais de saúde distribuídos da seguinte forma: médicos (31), farmacêuticos (8) e enfermeiros (46). A idade média dos participantes no estudo foi 34,04 anos (DP 9,04) e a maioria era de género feminino (n = 56). Os resultados mostraram que 74,11% dos participantes tem um comportamento apropriado face ao sistema de notificação espontânea de RAM.

Após ajustamento por género e idade, o comportamento inadequado foi associado à insegurança para determinar se um medicamento específico é responsável por uma reação adversa em particular (*Odd Ratio* ajustado = 5,61; IC 95%: 1,05-29,95).

Conhecimentos, princípios e atitudes são fatores importantes na determinação do comportamento perante a notificação de RAM. Programas educacionais sobre a importância e o papel do sistema de farmacovigilância podem melhorar a adesão dos profissionais de saúde à notificação espontânea.

Estudo submetido: *Scripcaru, G., C. Mateus, and C. Nunes, Attitudes of the healthcare professional towards reporting adverse drug reactions – a pilot study in Lisbon County Hospital and determinants for under-reporting. (submetido).*

As principais conclusões do presente trabalho são:

- Em 2013 os PBRR do Espaço Económico Europeu e o Português ultrapassaram a barreira de 300 *rym*, meta proposta para um sistema de farmacovigilância eficiente. Ainda assim, a taxa de subnotificação, no mesmo ano foi de 91%.
- O sistema nacional de farmacovigilância evoluiu nos últimos anos atingindo 551 *rym* em 2016. Neste ano os doentes contribuíram com 215 notificações (7,5%) para o sistema o sistema de notificação nacional.
- O número de eventos adversos relacionados com a utilização dos medicamentos em contexto hospitalar aumentou na última década em Portugal Continental.

- Os medicamentos antineoplásicos e imunossupressores são responsáveis pela maioria das reações adversas.
- Geralmente os doentes com mais de 65 anos são os mais afetados pelos eventos adversos.
- Uma grande parte das intoxicações acidentais (40%) foi reportada em crianças e jovens até aos 18 anos.
- *Clusters* incluindo municípios da região de Lisboa e Centro de Portugal Continental foram identificados com taxas elevadas de notificação de eventos adversos a medicamentos no período de 2004 a 2013.
- A taxa média anual das tendências temporais de eventos adversos no período de 2004 a 2013 foi de +7,8%, com todos os *clusters* com tendência crescente.
- No que se refere à determinação da causalidade entre a utilização de um medicamento e ocorrência de uma reação adversa, foram observadas diferenças significativas entre os médicos, farmacêuticos e enfermeiros.
- Encontraram-se diferenças entre os profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) relativamente ao tipo de RAM que deve ser notificada.
- Considerando dimensões como a gravidade e previsibilidade de reações adversas os médicos, farmacêuticos e enfermeiros mostraram diferenças significativas no que se refere ao sistema de notificação.
- Neste estudo todos os farmacêuticos demonstraram a ter um comportamento adequado face ao sistema de notificação de reações adversas.

ABSTRACT

The prevention of adverse drug events represents a growing concern in modern medicine. For a robust and comprehensive surveillance system, early recognition and appropriate treatment of drug-related adverse events are essential. The present work intends to contribute to the knowledge of the prevalence of adverse drug events in hospital context in mainland Portugal, addressing a set of questions that are fundamental for the better knowledge and control of these events.

To this end, four complementary studies were developed, based on three different data sources: the annual reports with number of reports of adverse reactions received from the National Authority of Medicines and Health Products I.P. (INFARMED) and the European Medicines Agency, the Hospital Morbidity Database (BD GDH) for the years 2004 to 2013 and the analysis of the responses to a questionnaire for health professionals (doctors, pharmacists and nurses) from one hospital belonging to the *cluster* identified as critical regarding the occurrence of adverse drug events in a hospital setting.

I. Evolution of the Notification System Adverse Drug Reactions in Europe and Portugal

The introduction of the monitoring method through adverse drug reaction reporting system was imposed after the thalidomide tragedy. The Netherlands was the first country to set up a pharmacovigilance center in 1963, and in 1964 England implemented the system for reporting adverse reactions through the Yellow Card[®].

Since then, in Europe, most countries have implemented notification systems organized in their own right in each country. Some countries highlighted the existence of special pharmacovigilance systems that allow the detection and early reporting of adverse reactions.

In Portugal, the pharmacovigilance activity is regulated through the National Pharmacovigilance System that was created in 1992, due to Portugal's accession to the European Economic Community, implemented by Normative Order 107/92, which determines the study and analysis of information on adverse reactions reported by health professionals and the pharmaceutical industry.

The purpose of this study was to calculate the number of notifications sent to national health regulatory authorities per year and per million population, calculated globally for all countries belonging to the European Economic Area (EEA) or European Union (EU) and Portugal, in the period 2003-2013. The figures used were collected from the Annual Reports of the European Medicines Agency and the INFARMED

Pharmacovigilance Reports for the number of ADR notifications for the period 2003-2013. The population estimate for the EU, the (EEA) and Portugal was collected from the EUROSTAT reports for the years under review.

The analysis used the PBRR (*Population-based Index Reporting Ratio*) that calculates the *rym* number (*ADR reports per year per million inhabitants*) per year and per million inhabitants.

The results show a steadily increasing trend both at European level and in Portugal, and this trend has been steeper since 2006. The year 2013 was a marked year for both the European pharmacovigilance system and the national system. It was this year that the PBRR of the EEA and Portugal exceeded the 300 *rym* barrier, a proposed goal for an efficient pharmacovigilance system.

The legislative amendment of 2012, which provided users with the possibility of notification of ADR, has contributed to the evolution of the notification system. In 2016, total notifications received on INFARMED were 5698 (582 *ryms*) of which 215 notifications (7.50%) were directly from the patients.

II. Characterization of adverse drug events in the context of hospitalization in mainland Portugal from 2004 to 2013

The objective of this study was to identify and characterize drug-related adverse events (AMI) in a hospital context, including: adverse drug reactions, medicinal and biological substances in therapeutic use (ADR) and accidental intoxications by drugs, medicinal and biological substances (IAM). A descriptive and retrospective national study was carried out to calculate the rate of adverse drug events in Portugal for 10 years. The results were analyzed per year according to age, gender, length of hospital stay, number of deaths. In addition, the most frequent ADRs and AMI were described, according to the age group and gender.

In this study, the Hospital Morbidity Data (BD GDH) of the Central Administration of the Health System, I.P. (ACSS) from 2004 to 2013. The events were identified based on Homogeneous Diagnostic Group (GDH) coding using codes E930 to E949.9 for RAM and E850 to E858.9 for AMI.

During the study period, 9 320 076 patients were hospitalized, of which 133 688 (1.46%) had at least one ADE. Of these, 96% were related to ADR and 4% to AP. The mean age of patients with ADE was 63.79 years (standard deviation [SD] 21.31),

54.50% were female and the mean length of hospital stay was 14.05 days (SD 22.19). Patients with AMI had a mean age of 41.06 years (SD 34.05), 54.70% were female, and on average length of hospital stay was 7.15 days (SD 19.42).

Were identified, 10 691 deaths, representing 8.00% of the total number of ADE patients. Patients older than 65 years were more affected by ADR and those younger than 18 years were more affected by AP.

Antibiotics were identified as the therapeutic group that gave rise to more ADR and benzodiazepine tranquilizers were the main therapeutic group in the case of AP.

In the last decade, there has been an increasing trend towards adverse reactions, however accidental drug intoxications have maintained a relatively stable pattern.

Scripcaru , G., C. Mateus , and C. Nunes , Adverse drug events-Analysis of a decade. A Portuguese case study, from 2004 to 2013 using hospital database. PLOS ONE, 2017. 12 (6): p. e0178626.

III. Analysis of the spatio-temporal distribution of adverse events in Continental Portugal from 2004 to 2013, by municipality

The objective of this study was to identify the areas of increased risk of adverse drug-related events, through the spatio-temporal characterization of the distribution in the Continental Portugal. In addition, this study aimed to identify the spatial variation of temporal trends by municipality.

As in the previous study, BD GDH was used from 2004 to 2013. The spatio-temporal *clustering* process was used to identify critical areas for the occurrence of ADE. In order to fulfill the proposed objective, the following analyses were performed:

- a purely spatial analysis, year of notification and overall;
- a spatio-temporal analysis (from 2004 to 2013, from 2004 to 2008 and from 2009 to 2013);
- an analysis of spatial variation of temporal trends.

Through the spatio-temporal analysis, the *clusters* of the Lisbon region and central Portugal were identified as critical zones , both in the global analysis from 2004 to 2013 and also in periods of 5 years. The *cluster* of the Lisbon region (*cluster 1*) included five municipalities and the *cluster* of the central region (*cluster 2*) forty-eight

municipalities. Using the same type of analysis for the two subperiods, with a cut-off point in 2008/2009, similar critical areas were identified in the period 2004-2008 for the years 2006-2007 in the Lisbon metropolitan area (*cluster 3*) and 2007-2008 for the Center region (*cluster 4*). For the second period (2009-2013), three *clusters* were identified, *in addition* to those already known. These three *clusters* are located in the metropolitan area of Oporto, Algarve region and the Center region. All *clusters* in this period are considered critical for the years 2012 and 2013.

Regarding the trends, the overall rate presented an average annual percentage change of + 7.8%, with a high heterogeneity of space-time and variation in *clusters* of temporal trends ($p < 0.001$). Initially a global analysis model was developed, and for the period from 2004 to 2013, all *clusters* presented increasing trends. However, when analyzed for a period of 5 years, we identified two *clusters* with decreasing trends in the period 2004-2008. A *cluster* in the Porto region encompassing eight municipalities, with a rate of decrease of 2.90%, and another with 30 municipalities in the central region of Portugal, with a rate of decrease of 2.2%.

The areas with a high proportion of ADE identified do not overlap with the results of the trends, but the joint analysis of the results reveals promising prospects for the implementation of future projects to control a challenging problem.

Although the number of AMI has increased in the last decade in Portugal, the subgroup of accidental intoxications is more stable in time than that of adverse reactions. High variability of the distribution of AMI was observed throughout the country, and the method applied to this study, a combination of spatio-temporal *clustering* and spatial variation in temporal trends, allowed the identification of high-risk areas with a temporal tendency different from the rest from the country.

The increase in the frequency of drug-related adverse events was expected, considering several factors that may contribute to the occurrence of these events (new drugs, population aging, multiple medications in therapy, comorbidities, etc.).

Scripcaru , G., C. Mateus , and C. Nunes , A decade of adverse drug events in Portuguese hospitals: space-time clustering and spatial variation in temporal trends. BMC Pharmacology and Toxicology, 2017. 18 (1): p. 34.

IV. Analysis of the behavior, attitudes and knowledge of health professionals regarding the system of spontaneous reporting of adverse drug reactions

A cross-sectional study was conducted at a public hospital in the city of Lisbon, an area identified as critical in study 2, aiming to characterize the behavior of health professionals in Portugal before the system of spontaneous reporting of adverse drug reactions. The attitudes and knowledge that influenced the notification process were analyzed.

Spontaneous ADR reporting systems continue to be one of the best means of collecting information after marketing authorization for the drugs.

Data were collected by completing an anonymous and individual questionnaire using a VAS (Visual Analog Scale) scale. The answers were scored from total disagreement (zero) to total agreement (ten). Attitudes and knowledge were evaluated using the reasons proposed by Inman, called "the seven deadly sins."

The sample included eighty-five health professionals distributed as follows: physicians (31), pharmacists (8) and nurses (46). The mean age of study participants was 34.04 years (SD 9.04) and the majority were female (n = 56). The results showed that 74.11% of the participants had an appropriate behavior in relation to the system of spontaneous ADR notification.

After adjusting for gender and age, inappropriate behavior was associated with uncertainty to determine whether a particular drug is responsible for a particular adverse reaction (adjusted *Odds Ratio* = 5.61, 95% CI 1.05-29.95).

Knowledge, principles and attitudes are important factors in determining the behavior of RAM notification. Educational programs on the importance and role of the pharmacovigilance system can improve the adherence of health professionals to spontaneous reporting.

Scripcaru , G., C. Mateus , and C. Nunes , Attitudes of the healthcare professional toward reporting adverse drug reactions - a pilot study in Lisbon County Hospital and determinants for under-reporting. (submitted)

The main conclusions of the present study are:

- In 2013 the PRR of the European Economic Space and the Portuguese exceeded the 300 *rym* barrier, a proposed goal for an efficient pharmacovigilance system.
- The national system of pharmacovigilance has evolved in recent years reaching 552 *rym* in 2016. Patients contributed 215 notifications (7.50%) to the system the national notification system.
- The number of adverse events related to the use of medicines in a hospital context increased in the last decade in mainland Portugal.
- Antineoplastic and immunosuppressive drugs are responsible for most adverse reactions.
- Patients older than 65 years are generally the most affected by adverse events.
- A large proportion of accidental intoxications have been reported in children and young people up to the age of 18, accounting for approximately 40% of all intoxications.
- *Clusters* including municipalities in the Lisbon region and Central Portugal Mainland were identified as critical for the period 2004 to 2013.
- The average annual rate of time trends of adverse events in the period 2004 to 2013 was + 7.8%, with all *clusters* with increasing trend.
- Significant differences were observed between physicians, pharmacists and nurses as it relates to determining the causality between the use of a drug and occurrence of an adverse reaction.
- Considering the severity and predictability of adverse reactions, physicians, pharmacists and nurses showed significant differences with regard to the notification system.
- In this study all pharmacists have demonstrated to behave appropriately to the system of reporting adverse reactions

1. INTRODUÇÃO

O constante desenvolvimento da farmacoterapia tem, desde a sua origem, continuamente proporcionado inúmeros e inquestionáveis benefícios para a sociedade na forma de tratar e controlar as doenças. Paralelamente, e inevitavelmente, o desenvolvimento da farmacoterapia aumentou os riscos associados à utilização de medicamentos, riscos esses que podem levar ao agravamento de doenças existentes, originar novas doenças ou, no limite, levar à incapacidade ou à morte. A área científica que estuda a utilização e os eventos dos medicamentos nas populações é a farmacoepidemiologia (1).

A farmacoepidemiologia surgiu de junção da farmacologia clínica (1), que estuda os eventos dos medicamentos nos seres humanos, e da epidemiologia, que analisa os fatores que determinam a ocorrência e a distribuição das doenças nas populações (2). A farmacologia clínica é definida como a ciência que estuda a ação dos medicamentos (3), tanto em termos de benefícios como em termos de eventos indesejáveis (4).

Entende-se por medicamento qualquer substância existente num produto farmacêutico utilizado em benefício do doente (5). No entanto, Paracelso afirmava ainda no séc. XVI que todas as substâncias são potencialmente venenosas sendo a dose que diferencia um veneno de um remédio (6).

Portanto, a farmacoepidemiologia representa a aplicação do conhecimento, métodos e análise epidemiológica ao estudo dos eventos dos medicamentos em populações humanas (7), procurando identificar, descrever, explicar e controlar os eventos dos medicamentos em tempo, espaço e populações (1).

De uma forma geral, a epidemiologia oferece à Saúde Pública explicações para os problemas de saúde das populações (8) e, no caso particular da farmacoepidemiologia, colabora através do sistema de farmacovigilância, responsável pela monitorização de reações adversas aos medicamentos (1).

A farmacovigilância é um elemento fundamental da atividade eficiente com os medicamentos, da prática médica e dos programas de Saúde Pública (9). Com o tempo, evoluiu de uma abordagem "ativa", que se concentrava principalmente na identificação de reações adversas associadas ao medicamento, para uma abordagem "pró-ativa", cujo objetivo final é a profilaxia, a segurança, a eficácia de todos os fatores de risco existentes na complexidade da prática médica atual (10).

Considerando a definição mais ampla de farmacovigilância, que agrupa a monitorização, a deteção, a avaliação e a tomada de medidas necessárias impostas pelos riscos dos medicamentos para uso humano, é evidente a sua importância para prevenir e/ou prever reações adversas. Como a maioria das reações adversas evitáveis surge na fase de prescrição ou na fase de monitorização do doente, devido a doses inadequadas, a decisões erradas de prescrição ou a interações medicamentosas, as estratégias de prevenção e controlo devem ser especialmente dirigidas a estas fases (11-14).

A Figura 1 mostra a complexidade da farmacovigilância, dada a abrangência da sua definição e a necessidade de conhecer melhor o seu contexto específico. A determinação da incidência de reações adversas medicamentosas é efetivamente uma tarefa complexa, pois para além da dificuldade em identificar e notificar a sua presença, é muito difícil determinar a população exposta ao medicamento, assim como demonstraram Poluzzi *et al.* (12). No entanto, assim como mostra a ilustração, a maioria dos eventos adversos são aos medicamentos administrados adequadamente (13). Por estas razões, os estudos clínicos parecem ser os mais indicados para avaliação da incidência, apesar de maioritariamente serem desenvolvidos em populações específicas, com as limitações já referidas.

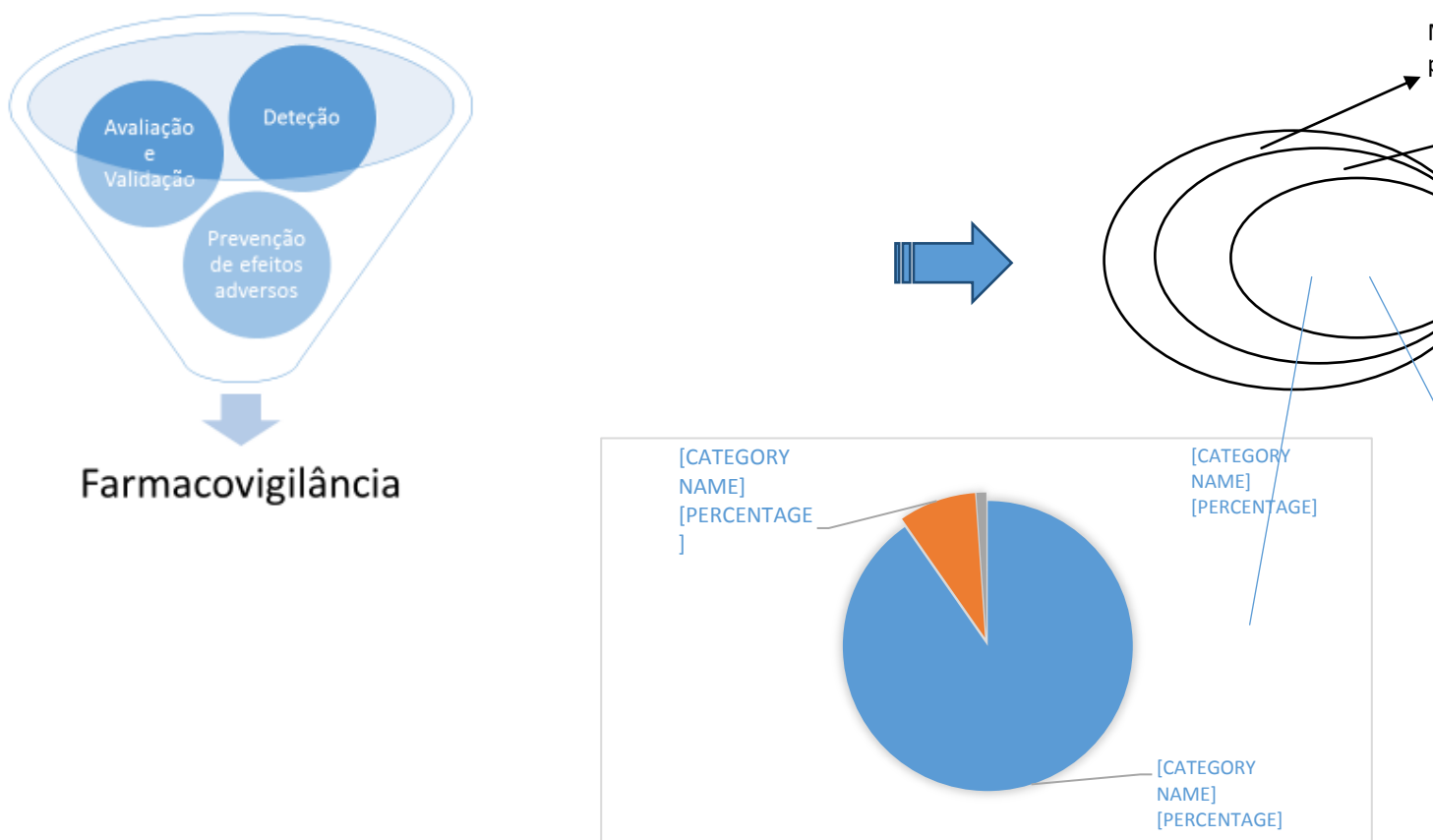


Figura 1: Ilustração do papel da farmacovigilância (11-13)

As autoridades, nacionais e internacionais, responsáveis pela atividade com medicamentos autorizam os produtos medicamentosos, com base nos perfis de risco-benefício estabelecidos nas condições limitadas dos ensaios clínicos (15).

Ronald Mann aponta para um paradoxo que envolve a atividade de farmacovigilância: é uma das atividades mais estritamente reguladas a nível mundial, mas não é raro que certos medicamentos sejam retirados após obter a autorização de introdução no mercado devido à sua toxicidade clínica (16).

O Manifesto de Erice, uma das mais importantes publicações na área, sublinha as preocupações e os desafios com os quais atualmente a farmacovigilância é confrontada, reconhecendo a sua evolução, a segurança e a eficácia de todos os fatores de risco existentes na complexidade da prática médica atual (10). Para prevenir e reduzir o risco de reações adversas e melhorar o sistema de Saúde Pública são fundamentais os mecanismos de monitorização e avaliação sobre a segurança de medicamentos na prática clínica (9).

Embora Portugal fosse pioneiro na legislação relacionada com a autorização no mercado de novos medicamentos (Decreto nº. 41448/57) (17), somente em 1991 foi publicado o *Estatuto do Medicamento* (Decreto – Lei nº. 72/91) (18), e um ano mais tarde através do Despacho Normativo 107/92, legislou-se a criação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (19). Portugal, enquanto membro da União Europeia (UE), integra o Sistema Europeu de Avaliação e Supervisão de Medicamentos que tem como estrutura central a Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

A EMA, com o intuito de reforçar os métodos de supervisão sobre a segurança dos medicamentos, desenvolveu em 2001 o sistema para a recolha de notificações de suspeitas de reações adversas, *EudraVigilance*. Mais tarde, em 2012, foi lançado o *website* (<http://www.adrreports.eu/pt/background.html>) com o intuito de fornecer acesso público aos relatórios de suspeitas de reações adversas e que proporciona também a possibilidade de consultar as notificações de reações adversas a medicamentos. Estas notificações são utilizadas pelos reguladores para monitorização dos benefícios e riscos dos medicamentos após a aprovação. Com o lançamento deste *website*, enfatiza-se também a importância da notificação de reações adversas e das atividades de farmacovigilância para proteger a Saúde Pública na UE (20).

Através da Diretiva 84/2010/EU do Parlamento Europeu e do Conselho, aprovou-se uma nova legislação em farmacovigilância e constituiu-se um novo Comité de farmacovigilância para avaliação dos riscos (PRAC). "A nova lei oferece ferramentas fortes para proteger a Saúde Pública na Europa. O uso eficiente dessas

ferramentas depende da clareza de visão, liderança forte, raciocínio científico sólido e uma excelente atividade de comunicação do Comité PRAC", afirmou a presidente do comité PRAC, Dra. June Raine¹ (21).

A mesma diretiva salienta a importância da farmacovigilância para a Saúde Pública no seu papel de prevenir, detetar e avaliar reações adversas aos medicamentos introduzidos no mercado da UE. Assim, assume-se que só após a introdução no mercado é possível conhecer na íntegra o perfil de segurança de um medicamento, assumindo que a farmacovigilância é um elemento fundamental na utilização eficiente dos medicamentos, da prática médica e dos programas de Saúde Pública (22).

Nos últimos anos em Portugal têm sido desenvolvidas várias campanhas de sensibilização junto dos profissionais de saúde para incentivar a notificação espontânea de EAM (23-25). Contudo, uma das principais limitações do sistema de notificação espontânea continua ser a subnotificação, juntamente com o atraso na notificação, dificuldades na identificação e/ou comunicação de dados incompletos ou incorretos. Assim sendo, em termos nacionais são urgentes mais estudos nesta área, para melhor identificar os impedimentos para a notificação de EAM, continuando a ser este método o menos dispendioso, o que melhor permite identificar as EAM raras e que abrange todos os medicamentos do mercado.

A terapia moderna é considerada relativamente segura, no entanto existe o risco de reações adversas a medicamentos, que em muitos casos representa a causa de hospitalização, de algumas morbilidades ou mesmo a morte do doente. Também o envelhecimento das sociedades traz novos desafios a esta temática, associando diferentes características dos utentes (numa população normalmente não utilizada em ensaios clínicos), uma maior presença de comorbilidades, toma simultânea de múltiplos medicamentos e durante períodos de tempo mais longos.

Também é expectável um retrocesso na gravidade das reações adversas, sendo provavelmente as mais graves notificadas, com especial enfoque nas que causam internamento ou as que se manifestaram em ambiente hospitalar. As consequências diretas e indiretas, pessoais e económicas dos eventos adversos constituem um tema de elevada pertinência em Saúde Pública. Além dos benefícios para o doente, as estratégias de prevenção de EAM podem resultar em poupanças importantes nos

¹ "The new legislation provides powerful tools to strengthen the protection of public health in Europe and the effective use of these tools will depend on clarity of vision, strong leadership, sound scientific judgement and excellent communication by the PRAC."

recursos de saúde. É assim necessária uma aposta continuada nos sistemas de notificação, na quantidade e na qualidade dos registos, e na sua análise e interpretação para a definição e constante atualização de estratégias de prevenção de eventos adversos.

Considerando a importância da farmacovigilância para proteger a Saúde Pública, este estudo pode trazer informações essenciais para o entendimento e desenho futuro de programas de intervenção de controlo e prevenção de EAM em Portugal. Os eventos adversos relacionados com a utilização dos medicamentos acontecem com frequência, no entanto os profissionais de saúde preferem notificar principalmente os eventos adversos graves que originaram a admissão no hospital ou inclusivamente ocorrem durante o internamento hospitalar (26). Pretende-se aumentar o conhecimento nesta área, respondendo a perguntas do tipo – *quanto e quem, onde e quando, como e porquê?* - que possa efetivamente ser uma mais-valia para os decisores em Saúde Pública, contribuindo para a implementação de um sistema de notificação mais eficaz e abrangente.

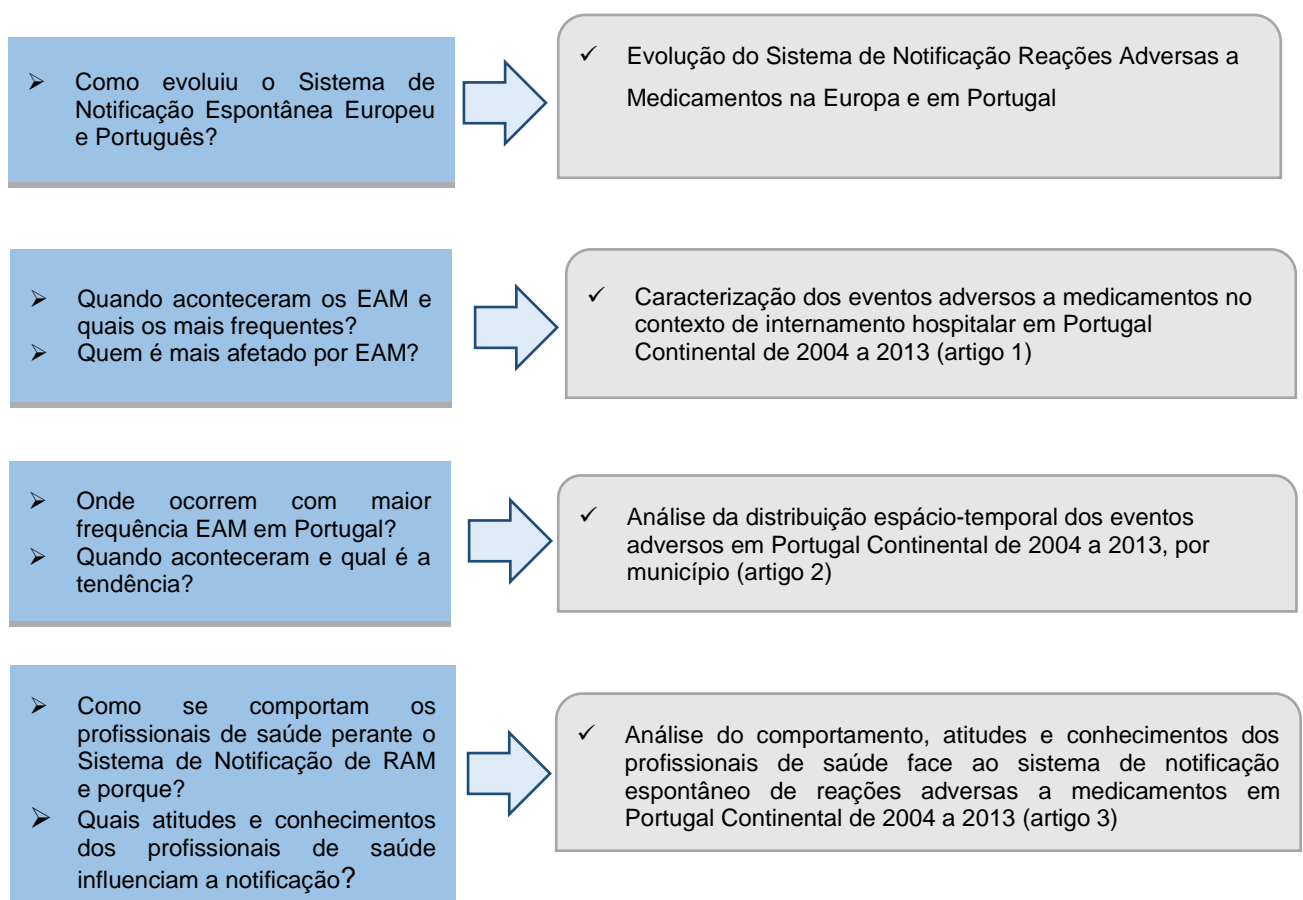


Figura 2: Ilustração da estrutura da tese

Estrutura da tese

O tema desta tese é os Eventos Adversos a Medicamentos no contexto do internamento hospitalar, que será desenvolvida ao longo de cinco capítulos.

O primeiro capítulo, a introdução, apresenta a pertinência do tema da tese e as principais questões de investigação que propomos ver respondidas neste estudo.

O segundo capítulo é dedicado ao enquadramento teórico. Abrange uma breve descrição histórica da farmacovigilância desde o seu início até aos nossos tempos, identificando: os conceitos, a importância, a complexidade e os parceiros. No segundo subcapítulo é apresentada a incidência, as principais classificações, a causalidade, os fatores, a evitabilidade e os métodos de notificação das reações adversas. O terceiro subcapítulo é dedicado aos fatores que contribuem para ocorrência de eventos adversos a medicamentos.

O segundo capítulo define a finalidade e os objetivos que se pretenderam alcançar nesta investigação.

O terceiro capítulo descreve os materiais e os métodos utilizados, as populações, as variáveis e as técnicas de análise utilizadas em cada um dos estudos.

O quarto capítulo apresenta os resultados do estudo divididos em quatro subcapítulos. O primeiro subcapítulo contém a análise das notificações espontâneas no período de 2004 a 2013 e a descrição do Sistema de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. O segundo subcapítulo mostra os resultados do estudo de caracterização dos eventos adversos a medicamentos no contexto de internamento em Portugal de 2004 até 2013. O terceiro subcapítulo apresenta os resultados da análise da distribuição espaço-temporal dos eventos adversos em Portugal de 2004 a 2013, por município. O quarto subcapítulo apresenta os resultados do estudo piloto relativamente à análise do comportamento, atitudes e conhecimentos dos profissionais de saúde face ao sistema de notificação espontânea de reações adversas a medicamentos. Três subcapítulos são apresentados em formato de artigo de investigação.

No quinto capítulo são apresentadas as discussões e conclusões gerais deste trabalho.

2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

2.1. Farmacovigilância

2.1.1. Enquadramento da Farmacovigilância

A palavra *farmacovigilância* é de origem francesa e é o resultado da junção de duas palavras de origem diferente: a palavra grega *pharmakon* que significa medicamento e da palavra de origem latina *vigilans* que significa vigilante ou prudente (27).

Cientistas e organizações que regulam este domínio propuseram uma grande variedade de definições para a farmacovigilância. Bégaud definiu a farmacovigilância como sendo um conjunto de métodos de avaliação e prevenção de reações adversas com uma abordagem muito mais ampla, incluindo para além da monitorização pós-marketing o desenvolvimento clínico e até mesmo pré-clínico dos medicamentos (28).

A Organização Mundial de Saúde reconhece a farmacovigilância como a ciência e a totalidade das atividades que estão relacionadas com a deteção, avaliação, validação e prevenção de eventos adversos ou outros problemas relacionados com medicamentos (29), enquanto que a Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia a define como "*uma monitorização contínua dos eventos indesejados e dos outros aspetos que se referem à segurança e qualidade dos medicamentos existentes no mercado*" (30).

O Conselho das Comunidades Europeias no Art. 29 A da Diretiva 93/39/CEE considera a atividade de farmacovigilância como um sistema a que "*incumbirá recolher informações úteis para a vigilância dos medicamentos, nomeadamente sobre as suas reações adversas no ser humano, e proceder à avaliação científica dessas informações*". Adicionalmente "*este sistema deverá igualmente coligir informações sobre casos frequentes de utilização indevida e abusiva dos medicamentos em causa*" (31).

O sistema ajuda a garantir a adoção dos regulamentos necessários sobre os medicamentos aprovados pela UE, tendo em conta as informações observadas sobre RAM, em condições normais de uso, com o esclarecimento posterior de que a atividade de farmacovigilância é desenvolvida no período pós-marketing (32, 33).

Uma das mais recentes e abrangentes definições da farmacovigilância agrupa monitorização, deteção, avaliação e tomada das medidas necessárias impostas pelos

riscos dos medicamentos para uso humano, durante o desenvolvimento pré-autorização e pós-autorização (34).

As autoridades, nacionais e internacionais, responsáveis pela atividade com medicamentos autorizam os produtos medicamentosos com base nos perfis de risco-benefício estabelecidos nas condições limitadas dos ensaios clínicos (15).

Até ao momento da autorização de introdução no mercado muitos medicamentos são testados em estudos clínicos de pré-autorização com amostras de pequenas dimensões até 1 000 doentes. Neste contexto, durante este período geralmente só são identificadas as reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentes (35).

As RAM menos frequentes, particularmente as que têm uma frequência igual ou inferior a 1:500, provavelmente não serão identificadas nestes períodos. Complementarmente, e ainda no que se refere aos critérios de exclusão da maioria dos estudos clínicos, na fase de desenvolvimento de um medicamento, não se encontram os utentes portadores de várias doenças, as crianças, os idosos e as grávidas, sendo os medicamentos insuficientemente estudados para estas categorias. Também os eventos para utilização prolongada são muitas vezes desconhecidos. Ainda mais, demonstrou-se que tanto a qualidade como também a quantidade das notificações de RAM nos estudos randomizados controlados são variáveis e muitas vezes inadequadas (36).

É imprescindível que, após a autorização de comercialização, a monitorização de segurança de um medicamento continue durante todo o seu tempo de utilização no âmbito do sistema de farmacovigilância, sendo o papel de farmacovigilância crucial para a recolha eficiente e sistemática de informações sobre as RAM desconhecidas e dos perfis de segurança em permanente mudança (37).

Os objetivos da farmacovigilância são a identificação e quantificação das RAM não reconhecidas anteriormente, a monitorização da frequência de RAM conhecidas, a otimização da relação risco-benefício dos medicamentos comercializados a nível individual ou a nível da população, a identificação dos subgrupos de doentes que apresentam um risco particular para ocorrência de reações adversas e a comunicação de informação adequada aos profissionais de saúde (9, 27, 28, 38).

A farmacovigilância visa melhorar a segurança e os cuidados do doente através da promoção do uso racional de medicamentos (15), sendo a responsabilidade da atividade de farmacovigilância partilhada entre os profissionais de saúde, a

indústria farmacêutica e as entidades reguladoras com o mesmo objetivo de desenvolvimento e utilização em segurança de medicamentos (32).

A importância da segurança dos medicamentos já se encontra descrita desde os anos de 1960, sendo que no relatório anual do Comité para Segurança dos Medicamentos de 1969/1970 já se mencionava que nem todos os riscos de um medicamento são conhecidos antes da sua comercialização (39).

A implementação e posterior desenvolvimento das atividades que regulam e monitorizam o sector dos medicamentos iniciaram-se após a tragédia da talidomida nos anos 1961-1962 (16).

No entanto, apesar dos vários mecanismos, nacionais e internacionais, criados para garantirem a segurança dos medicamentos antes da comercialização, muitos continuam ainda a ser retirados do mercado após a autorização da sua introdução no mercado, devido aos perfis de segurança que se demonstram inaceitáveis. Nos últimos 25 anos, cerca de 10% dos medicamentos aprovados nos Estados Unidos foram retirados do mercado ou transitaram para a categoria de medicamentos com cuidados especiais (40).

Um exemplo foi a retirada do mercado em 2004 dos medicamentos que contêm na sua composição a substância rofecoxib devido ao risco de reações adversas cardiovasculares, no caso de uso prolongado ou doses elevadas (33).

Tem-se reconhecido a importância da monitorização de segurança dos novos medicamentos introduzidos no mercado, a comunicação eficiente e oportuna dos riscos associados a um medicamento e tomada da decisão correta por todas as partes implicadas nesta atividade. Todavia, nenhum medicamento é inerentemente seguro e nenhuma terapia com medicamentos está isenta da possibilidade de causar danos para o doente. A Agência Europeia do Medicamento (EMA) publica periodicamente listas de medicamentos aos quais foi retirada a licença de comercialização ou a suspensão da licença, como é o caso de Sertindol - medicamento antipsicótico, aprovado em 1996 e com licença retirada em 1998² devido às reações adversas graves ao nível cardiovascular; o medicamento foi reintroduzido no mercado em 2002³ para uso restrito em ensaios clínicos. Desde 1996 até 2012, 127 medicamentos, de várias áreas terapêuticas, encontram-se nestas listas (41).

²<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2256e/1.12.html#Js2256e.1.12>

³http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sertindole_36/WC500011855.pdf

2.1.2. Conceitos

A terminologia utilizada para descrever situações relacionadas com o uso de medicamentos ainda não é consensual entre os profissionais da área de saúde (42, 43).

A necessidade de harmonizar e procurar um entendimento comum sobre a terminologia e as definições utilizadas nesta área, para facilitar a notificação de problemas de segurança clínica e assegurar padrões uniformes de Boa Prática Médica, levou o Centro Colaborativo da Organização Mundial de Saúde para a Monitorização Internacional de Medicamentos a propor as seguintes definições (22, 44-47):

Um **evento adverso** envolve *"qualquer incidente clínico que pode ocorrer durante o tratamento com um produto medicamentoso, mas que não tem necessariamente uma relação causal com este tratamento"*. O termo de evento adverso é extenso, incluindo qualquer reação adversa e inesperada, incluindo dados laboratoriais, sintomas ou doença temporariamente associados com o uso de um medicamento, sendo ou não causadas por ele (44).

Uma **reação adversa a medicamentos** é *"uma resposta prejudicial e involuntária que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem, para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças, ou ainda para a modificação de uma função fisiológica"* (44).

Esta definição enfatiza que um doente pode desenvolver uma reação prejudicial e involuntária, com administração de doses terapêuticas normais, excluindo as sobredosagens acidentais ou intencionais. No entanto, deve notar-se que uma reação adversa, ao contrário de um evento adverso, é baseada na suspeita de existência de uma relação causal entre o medicamento e a reação descrita. Em 2012, em virtude da entrada em vigor da Diretiva 84/2010/EU do Parlamento Europeu e do Conselho, foi alterada a definição da expressão reação adversa para: *"uma resposta nociva e não intencional a um medicamento"*(44), que é a *"forma de garantir que não se limite a cobrir os eventos nocivos e involuntários resultantes da utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo"*(22).

Uma **reação adversa inesperada** “é qualquer reação adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências sejam incompatíveis com os dados constantes no *Resumo das Características dos Medicamento*” – (Decreto-Lei 176/2006, de 30 de Agosto) (45).

O **sinal** em farmacovigilância refere-se à “*informação notificada sobre uma possível relação causal entre um acontecimento adverso e uma exposição farmacológica, desconhecida ou previamente documentada mas incompleta*”(46). Habitualmente são necessárias mais notificações para gerar um sinal, dependente da severidade / gravidade do evento e da qualidade da informação (47, 48).

2.1.3. Importância e Complexidade da Farmacovigilância

O processo de desenvolvimento de um medicamento é complexo, envolve diversas entidades e pode ser resumido em dois períodos: 1) o período dos ensaios pré-clínicos ou farmacologia pré-clínica, realizados *in vitro* e em animais, e 2) o período dos ensaios clínicos ou farmacologia clínica que avalia a ação do medicamento nos humanos (49).

Em ambos os períodos, os medicamentos são analisados sob três aspetos: a) farmacocinéticos, que envolvem estudos sobre a absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos medicamentos (50); b) farmacodinâmicos, que estudam os eventos e mecanismos de ação dos medicamentos ao nível molecular (51); e c) farmacotoxicológicos, que estudam os potenciais eventos toxicológicos de produtos farmacêuticos novos ou conhecidos sobre o organismo (52).

O processo de desenvolvimento clínico de um medicamento com humanos (período 2) implica quatro fases de estudo: as primeiras três fases em pré-autorização e a quarta fase em pós-autorização (9).

Os objetivos das quatro fases do desenvolvimento de um novo medicamento estão diretamente relacionados com a identificação das reações adversas e estabelecimento de uma relação de risco-benefício que vai permitir (ou não) o registo e a comercialização do medicamento (53).

Nos ensaios clínicos de fase I, realizados em 20 - 50 voluntários saudáveis e na fase II, realizados em 150-300 doentes que apresentam a doença-alvo (9), a segurança e a tolerabilidade representam o objetivo principal (53). Na fase III, os

ensaios são realizadas num maior número de indivíduos, geralmente entre em 250 – 4000 doentes divididos em grupos aleatorizados (9), tendo como objetivo principal testar a eficácia do medicamento, e como objetivo secundário a segurança e a tolerabilidade(53).

Após a conclusão dos ensaios da terceira fase segue-se o registo de introdução no mercado do medicamento (9). Nos ensaios da fase IV pós-comercialização, patrocinados pelo laboratório farmacêutico titular da autorização de introdução no mercado, apresentam-se os aspetos específicos da toxicidade do medicamento; no entanto podem ser estudados outros aspetos, tais como influências farmacocinéticas e farmacodinâmicas de vários fatores fisiológicos e patológicos, assim como as possíveis interações com outros medicamentos, cuja finalidade é estabelecer uma utilização mais eficiente e segura (53).

Uma vez no mercado, um medicamento abandona o meio científico, protegido e seguro dos ensaios clínicos e é legalmente indicado para uso de toda a população. Como já foi referido, antes da fase de comercialização, a maioria dos fármacos foi testado em termos de segurança e eficácia. Porém, só durante um curto período de tempo, num número limitado e cuidadosamente selecionado de pessoas. Existe portanto, uma grande discrepância entre o número de participantes nos ensaios clínicos das primeiras três fases, geralmente até 5 000 pessoas (9) e os necessários para a deteção das reações adversas raras, que pode ir até 65 000 pessoas (54).

Assim, após a autorização para utilização dos medicamentos, os estudos farmacopidemiológicos são a base de investigação dos eventos de medicamentos sobre a evolução das doenças na população, estudando tanto os eventos positivos como os adversos dos medicamentos.

2.1.4. Parceiros em Farmacovigilância

A gestão dos riscos associados ao uso de medicamentos requer uma estreita e eficiente colaboração entre os parceiros-chave em farmacovigilância. O envolvimento constante e sustentado é vital para os desafios futuros e para que esta área se continue a desenvolver. Todos os parceiros desta atividade de farmacovigilância devem colaborar para descrever, responder e prever as crescentes exigências e expectativas de doentes e profissionais de saúde. Foram identificados como principais

parceiros envolvidos na monitorização da segurança de medicamentos o Centro de Monitorização de Uppsala, as agências nacionais e europeias de medicamentos, os centros nacionais e regionais de informação sobre medicamentos, a indústria farmacêutica, os hospitais através dos profissionais de saúde e dos utentes, o meio académico e a comunicação social entre outros (55).

Geralmente, a garantia do fornecimento de medicamentos de boa qualidade e uso adequado é da responsabilidade dos governos. A criação de agências nacionais que regulem a atividade com medicamentos e de um centro de farmacovigilância nacional deve representar uma prioridade (56).

A colaboração multidisciplinar é de grande importância, sendo essenciais as ligações fortes entre os diferentes departamentos dos ministérios da saúde, indústria farmacêutica, universidades, organizações não-governamentais e organizações profissionais, contribuindo para o uso racional de medicamentos e a monitorização da farmacoterapia. A interligação entre a indústria farmacêutica, as universidades e as autoridades reguladoras de medicamentos tem implicações positivas nas atividades de farmacovigilância. Enquanto as autoridades de regulação, que estão em estreita relação com as atividades da indústria farmacêutica vigiam a manutenção de um perfil positivo risco-benefício dos medicamentos no mercado, as atividades desenvolvidas no meio académico têm contribuído nos últimos anos para o avanço da farmacologia clínica e da farmacogenética. As universidades têm desempenhado um papel importante na formação de estudantes e profissionais da área, especialmente em pesquisas científicas realizadas em farmacovigilância. A farmacovigilância e os métodos utilizados devem ser constantemente desenvolvidos para acompanhar o ritmo das necessidades da sociedade (55).

2.2. Reações Adversas a Medicamentos

2.2.1. Classificação das Reações Adversas

Existem várias classificações das RAM (27, 56, 57); porém as mais utilizadas são a classificação em função do mecanismo (58), da frequência (59), da intensidade (60) e, mais recentemente, a classificação *Dose, time, susceptibility classification scheme* (61).

- i. A classificação de Rawlins e Thompson (62) agrupava as reações adversas em duas categorias: tipo A e tipo B. Mais tarde esta classificação foi completada por outros autores com mais categorias, nomeadamente tipo C, D, E e F (58).
 - Tipo A (*Augmented*). São resultado de uma resposta farmacológica exagerada, dependentes da dose, prováveis e menos graves. São caracterizadas por serem dependentes da dose (mais graves e mais frequentes em doses mais elevadas), há uma ligação sugestiva entre a exposição ao medicamento e o aparecimento do efeito de acordo com as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento (sequência temporal) e pode também ser reproduzido em testes experimentais (por exemplo, toxicidade da digoxina, síndrome serotoninérgica aos inibidores seletivos da recaptção da serotonina-ISRS). A maioria das reações de tipo A é identificada na fase dos ensaios clínicos, existindo também algumas exceções (por exemplo a tosse devida aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina-IECA). Tais tipos de reações adversas são consideradas como sendo previsíveis e são caracterizadas por baixa mortalidade (62, 63).
 - Tipo B (*Bizarre*). As reações adversas de tipo B são reações imunológicas ou não-imunológicas de hipersensibilidade e ocorrem em doentes com predisposição conhecida ou não. São reações adversas geralmente agudas, inesperadas e graves. Não são dependentes da dose de medicamento administrada e tem uma mortalidade mais

elevada. As reações imuno-alérgicas podem ter uma patologia complexa de várias formas, desde erupções cutâneas a hepatite colestática, agranulocitose ou síndrome autoimune. Este tipo de reações adversas é difícil de estudar e a maioria das vezes o mecanismo de aparecimento é desconhecido. Podem ser reações adversas muito raras (1:5000-1:10000 doentes) ainda assim muito importantes para o valor do medicamento. O ponto de vista da Saúde Pública pode ser uma importante razão para a retirada do medicamento do mercado (63, 64).

- Tipo C (*Chronic*). Podem ser definidas como um aumento na incidência de certas doenças, nos doentes que tomam um medicamento em comparação com a incidência desta doença em doentes não expostos. São reações adversas raramente encontradas e semelhantes às do tipo B, são difíceis de estudar experimentalmente e o mecanismo é descoberto geralmente após a utilização ao longo prazo (por exemplo aumento do risco de cálculos biliares ou doenças tromboembólicas em mulheres que usam anticoncepcionais orais) (58, 61, 65).
- Tipo D (*Delayed*). São as reações adversas que surgem após um período de tempo após a exposição ao medicamento (por exemplo teratogenicidade, carcinogenicidade, discinesia tardia aos neurolépticos). São reações adversas raras e são muitas vezes dependentes da dose e não tratáveis (58, 61, 65).
- Tipo E (*End of use*). Denominadas como reações de retirada do medicamento, que ocorrem quando o corpo reage à descontinuação do tratamento com um medicamento. O mecanismo mostra uma similaridade com a indução enzimática. Este tipo de reações surge em geral nos casos de medicamentos psicotrópicos (benzodiazepinas, antidepressivos, sedativos, opióides), mas às vezes mesmo inesperadas no caso de outros medicamentos: descongestionante nasal, laxantes e até mesmo analgésicos (58, 61, 65).
- Tipo F (*Failure*). O insucesso do tratamento ou a falta de efeito terapêutico também são consideradas reações adversas. São reações adversas comuns, dependendo da dose, a maioria das vezes causadas

por interações medicamentosas (por exemplo a utilização dos anticoncepcionais junto com os indutores enzimáticos) (58, 61, 65).

ii. A Organização Mundial de Saúde classifica as reações adversas a medicamento em função da frequência, em (59):

- Muito frequentes: quando a frequência das RAM é superior ou igual a 10%.
- Frequentes: quando as RAM surgem com uma frequência entre 1% a 10%.
- Pouco frequentes: quando as RAM surgem com uma frequência entre 0,1% a 1%
- Raros: são RAM que surgem entre 0,01% e 0,1%.
- Muito raros: são as RAM que surgem com uma frequência inferior a 0,01%.

iii. A “severidade” e a “gravidade” de uma reação adversa são termos distintos em farmacovigilância. Assim a gravidade de uma reação adversa baseia-se na evolução do doente, enquanto a severidade descreve a intensidade de um evento (leve, moderado, grave, letal) (66).

Quanto à severidade as RAM classificam-se em (67, 68):

- Menores: são RAM mais comuns, de curta duração e que habitualmente não requerem em hospitalização nem tratamento específico; ex: diarreia leve, náusea, cefaleia leve, etc.
- Moderadas: são RAM que exigem um tratamento específico, podem requerer hospitalização ou prolongamento do internamento do doente. Podem ser necessárias alterações na administração do medicamento que provocou a reação adversa; no entanto não é obrigatória a suspensão do mesmo; ex: distonia aguda, convulsões, etc.
- Severas: são RAM relativamente raras, que exigem a suspensão do medicamento agressor e habitualmente requerem hospitalização ou o seu prolongamento; ex: choque anafilático, tromboembolismo pulmonar, etc.
- Letais: são reações adversas responsáveis direta ou indiretamente pela morte do doente. Podem ser a razão da retirada do mercado de alguns medicamentos (por exemplo a troglitazona).

São consideradas reações adversas graves as reações que provocaram a morte ou colocaram a vida em risco; motivaram ou prolongaram o internamento, resultaram em incapacidade permanente ou significativa; causaram uma anomalia congénita ou colocaram o doente em risco ou requereram a intervenção de um profissional de saúde para prevenir a ocorrência de complicações graves (44, 66, 69) .

A classificação *dose, time, susceptibility* (DoTS), desenvolvida por Aronson e Ferner, representa um sistema novo de classificação, tridimensional, de classificação de RAM e, como a sua designação indica, é realizado em função do tempo, da suscetibilidade do utente e da dose administrada (61). De acordo com este sistema, as RAM surgem principalmente em função da dose e devem ser classificadas em função da relação existente entre a curva dose-resposta para benefício e a curva dose-resposta para dano. Segundo este critério, as RAM são divididas entre as que aparecem nas doses supraterapêuticas (eventos tóxicos), nas doses terapêuticas standard (eventos secundários) e nas doses subterapêuticas. Além do critério dose, no sistema DoTS as RAM são dependentes também do tempo e da concentração do medicamento no organismo. A suscetibilidade do doente é o terceiro critério deste sistema e classifica as RAM em função da predisposição de determinados doentes para desenvolver reações adversas, tais como a predisposição genética, a idade, o sexo, as variações fisiológicas, os fatores exógenos ou comorbilidades do doente.

2.2.2. Diagnóstico e Causalidade

Frequentemente é difícil determinar se um evento clínico adverso é uma RAM ou causado por uma doença, pelo que se o doente se encontra sob terapêutica medicamentosa o diagnóstico diferencial deve sempre incluir a possibilidade de uma RAM. Os sinais gerados são avaliados para testar a hipótese gerada, procurando ao mesmo tempo estabelecer uma relação causal. Também devem ser tomadas todas as medidas necessárias para impedir os possíveis riscos ligados ao medicamento, através do envio de notas informativas para os profissionais de saúde (70).

Os sinais podem levar ao início de estudos específicos pós-comercialização. Estes estudos são geralmente de natureza farmacoepidemiológica, cujo objetivo é identificar os fatores de risco e quantificar os impactos dos mesmos, estabelecendo a relação risco-benefício do respetivo medicamento em condições reais de utilização. Na sequência destes estudos, as autoridades de regulação da atividade de farmacovigilância devem tomar medidas que podem incluir a alteração do Resumo das

Características do Medicamento e do respetivo folheto, restringir a sua utilização para determinados grupos da população, implementar uma supervisão mais rigorosa do medicamento ou, no limite, a sua retirada do mercado (56, 71).

Numa primeira fase, as reações adversas devem ser detetadas e notificadas. Os princípios de diagnóstico de reações adversas não diferem dos usados para diagnóstico de doenças causadas por outros fatores, tais como agentes físicos ou microbianos. O processo de diagnóstico segue os passos habituais, considerando o histórico médico do doente, o exame físico, a realização das investigações necessárias e acompanhamento no tempo dos eventos descritos. Para tal avalia-se o início do evento adverso, excluem-se outras causas, identifica-se o medicamento suspeito com base na plausibilidade farmacológica ou por exclusão de outros medicamentos, procede-se à retirada do medicamento e a uma possível reexposição ao mesmo. Todas estas etapas são princípios aplicáveis subjacentes ao diagnóstico e estabelecimento da causalidade de reações adversas (72).

Segundo Shakir existem vários critérios que devem ser considerados na avaliação da causalidade, sendo os principais a avaliação da relação temporal entre o medicamento e a reação adversa descrita, as características clínicas e patológicas do evento descrito, a plausibilidade farmacológica, as informações existentes sobre reações adversas ao medicamento, a terapia do doente e as doenças associadas (73).

Uma reação adversa é a consequência de um fator principal que a determina, nomeadamente o medicamento, e ao mesmo tempo de outros fatores secundários, que, atuando em conjunto facilitam o seu desenvolvimento e simultaneamente dificultam o estabelecimento de uma relação causal. Frequentemente, a decisão da responsabilidade de um medicamento para uma determinada reação adversa, é tomada com base na evidência clínica por parte do médico assistente. No entanto, existem diferenças na forma como é analisada uma reação adversa e, para isso, foram desenvolvidos vários algoritmos, estruturados ou semiestruturados, que variam desde fichas simples, com ou sem pontuação, a questionários complexos com grande número de perguntas, para ajudar na determinação da causalidade da RAM de forma objetiva (74).

Um número relativamente grande de algoritmos de determinação da causalidade foi publicado ao longo do tempo como o de Jones (75), de Naranjo (76), de Yale (77), de Karch-Lasagna (78), de Begaud (79) e de WHO-UMC (27, 80). Para determinação da causalidade podem ser utilizados também métodos de natureza *bayesiana* (81), ou método baseado nos critérios de Bradford-Hill (82) ou outros

métodos estatísticos/epidemiológicos. Contudo, entre os mais utilizados salientam-se os algoritmos de Naranjo, Karch-Lasagna e o desenvolvido pela OMS.

2.2.3. Incidência das Reações Adversas

A determinação da incidência das reações adversas pode ser uma tarefa difícil, pois não é fácil encontrar o numerador (número de novas reações adversas ocorridas num determinado período de tempo) e o denominador (população exposta ao medicamento). Portanto, os estudos que utilizam dados clínicos são os mais adequados para determinar a incidência, porque (a) os dados das fichas clínicas podem ser utilizados para determinar a potencial associação, e até mesmo causal, entre uma doença e um determinado medicamento (sabemos tanto o numerador como também o denominador) e (b) as reações adversas que necessitem de hospitalização são bastante graves para serem consideradas uma responsabilidade para a sociedade (83).

Mesmo no caso dos ensaios clínicos, há obstáculos para determinação mais rigorosa da incidência e em muitos casos, os medicamentos não são reconhecidos como sendo responsáveis de provocar alguns sintomas ou doenças (84).

Vários estudos têm sido realizados para determinar a incidência das hospitalizações causadas por reações adversas. Os resultados destes estudos mostram que a incidência das RAM que levam ao internamento variam entre 1,8% e 12,8% (85-87)

Num estudo realizado em 18.820 doentes, Pirmohamed *et al.* concluiu-se que 6,5% dos internamentos foram devido a RAM (88). A grande variedade dos resultados identificados na literatura pode ser devido à população incluída nos estudos, a qualidade e quantidade da informação clínica, às diferentes metodologias utilizadas e aos hábitos de prescrição médica. A incidência das hospitalizações causada por reações adversas, da morbilidade e da mortalidade devem ser determinadas a nível nacional (83).

No caso dos doentes hospitalizados, a incidência das reações adversas varia entre 1,5% e 20% (89-92). As reações adversas que frequentemente prolongam a hospitalização, originam um aumento dos custos e causam desconforto ao doente. No entanto, a possibilidade de evitar as reações adversas em doentes hospitalizados

pode ser superior, especialmente em clínicas onde as prescrições são validadas por farmacêuticos clínicos (92). Um estudo realizado nos EUA concluiu que a despesa com medicamentos pode ser reduzida em 3,6 milhões de dólares se os farmacêuticos forem consultados para verificar as prescrições médicas (93).

Além dos danos causados aos doentes, as hospitalizações por motivo de reações adversas representam uma parte importante dos custos do sistema de saúde. Estudos estimaram que custo médio das hospitalizações por reações adversas varia entre 1.841-3.004 €/ caso (92, 94, 95). Os custos diretos (hospitalização, medicamentos, procedimentos, profissionais de saúde), são mais fáceis de identificar e calcular no caso dos doentes hospitalizados, mas quando o doente tem alta, as despesas indiretas (transporte, refeições, aquisição de dispositivos especiais) são mais difíceis de controlar. Outros custos indiretos, como a baixa médica, redução da produtividade no trabalho ou a reforma antecipada, estão menos estudados.

A mortalidade devido a doenças induzidas por medicamentos é um dos custos indiretos que foram estudados, por ser considerada um problema grave para a sociedade, especialmente nos casos em que poderia ser evitada. A revisão de Einarson mostra que a taxa média da mortalidade causada por RAM em doentes hospitalizados, aproxima-se de 5%. Este valor é 16 vezes superior a taxa de mortalidade para as hospitalizações devido a outras causas (96).

2.2.4. Evitabilidade das Reações Adversas

A maioria das RAM são do tipo A, sendo consequências do efeito farmacológico dos medicamentos. São portanto, previsíveis e evitáveis no caso em que a prescrição médica e o acompanhamento do tratamento vão ser realizadas cuidadosamente, tendo também em consideração as propriedades farmacológicas dos medicamentos (94).

O estudo da evitabilidade das reações adversas e a determinação das causas dos erros médicos constituiu uma preocupação desde os anos 90, quando foi publicado o estudo *Harvard Medical Study Practice* (HMPS) (97).

Os estudos demonstraram que a evitabilidade das RAM pode variar entre 8 e 73% (98) e das RAM fatais entre 14-25% nos doentes hospitalizados (99-101).

2.2.5. Métodos utilizados para detetar e estudar os eventos adversos

Os métodos utilizados na farmacovigilância podem ser classificados em métodos hipotéticos (sistema de notificação espontâneo de reações adversas, análise de casos específicos, série de casos, método PEM - eventos relacionados com a prescrição médica, monitorização intensiva, estudos que utilizam bases de dados) e em métodos de teste de hipótese (estudos em bases de dados, estudos caso-controle, coorte, farmacoepidemiológicos). Adicionalmente, os estudos em farmacovigilância podem ser classificados também em estudos experimentais (ensaios clínicos) e estudos observacionais, estes últimos podem ser classificados em estudos analíticos (estudos de coorte e caso-controle) e estudos descritivos (10, 102).

A Tabela 1 mostra os métodos mais adequados para a deteção de um evento adverso em função da sua frequência.

Tabela 1: Métodos apropriados para detetar os eventos adversos - adaptado de Meyboom *et al.* e Brewer *et al.* (102, 103)

| Método | Frequência de reação adversa | | | | | | |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------|
| | <1/10 | de 1/10 a 1/100 | de 1/100 a 1/1000 | de 1/1000 a 1/5000 | de 1/5000 a 1/10000 | de 1/10000 a 1/50000 | >1/50000 |
| Notificações espontâneas | - | - | + | + | + | + | + |
| Monitorização intensiva | - | | + | + | | - | - |
| PEM | | | + | + | | - | - |
| Estudos de caso-controle | - | - | | + | + | - | - |
| Estudos de coorte | - | | + | | - | - | - |
| Ensaio clínicos | + | + | | - | - | - | - |

Sistema de notificação espontânea de eventos adversos

O principal objetivo do sistema de notificação espontânea é a deteção precoce dos sinais de eventos adversos novos, raros ou graves. Devido ao número reduzido de doentes incluídos nos ensaios clínicos, anteriores à autorização de introdução no mercado de um medicamento, os eventos adversos raros ou graves não são habitualmente detetados antes da autorização de comercialização. O sistema de

notificação espontânea tem a vantagem de abranger um grande número de utentes (toda a população) e de medicamentos, sendo um método custo-efetivo de monitorização de segurança dos medicamentos. É um método gerador de hipóteses, que além de detetar os eventos adversos de medicamentos recentemente autorizados, monitoriza também a frequência de eventos anteriormente identificados e caracteriza a população com risco acrescido (crianças, idosos, grávidas, etc) (104).

As vantagens e as limitações do sistema de notificação espontânea são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: As vantagens e as limitações do sistema de notificação espontâneo, adaptado de Lexchin (105)

| VANTAGENS | LIMITAÇÕES |
|--|--|
| ➤ Método simples | ➤ Número reduzido de notificações |
| ➤ Gera sinais | ➤ O número de notificações não é constante |
| ➤ Abrange toda a população | ➤ Não podem ser detetados os eventos adversos tardios |
| ➤ Abrange todos os medicamentos desde o início da sua comercialização | ➤ Não pode determinar a incidência de eventos adversos |
| ➤ Podem ser detetadas reações adversas raras e tipo B | |
| ➤ Não interfere com as práticas de prescrição | |

A principal limitação de um sistema desta natureza é a subnotificação, realidade presente mesmo em países com sistemas de farmacovigilância robustos, como os de Reino Unido ou dos Estados Unidos da América. Uma revisão de 37 estudos que analisaram diferentes métodos de monitorização de eventos adversos, concluiu que a taxa de subnotificação é de aproximadamente 94%, sem uma diferença significativa entre o nível de notificação realizado por médicos especialistas e médicos de clínica geral (106, 107).

No entanto, é preocupante o nível baixo de notificação mesmo para os eventos adversos graves, inclusive no caso de eventos adversos suspeitos de terem causado a morte dos doentes. Entre as razões pelas quais os médicos não notificam os EAM sobressai a escassez de tempo, a priorização das atividades, a incerteza de que o medicamento é o responsável pelo evento adverso, a dificuldade em obter os formulários para notificação, a falta de compreensão acerca da importância e a finalidade do sistema de farmacovigilância, ou até mesmo o desconhecimento da existência de um sistema de notificação de eventos adversos (106, 107).

Tendo em conta os motivos indicados para o nível reduzido de notificação, foram propostas, por diversos autores, soluções para estimular a notificação de EAM, tais como (108-111):

- 1) Definição clara das prioridades do Sistema de Farmacovigilância
 - Tipos de medicamentos
 - Eventos adversos graves
 - Eventos adversos inesperados
- 2) Facilitar o acesso e o contato com os centros e funcionários dos centros farmacovigilância (a nível nacional, regional, hospitalar)
 - Utilização da tecnologia (telefone, fax, e-mail, formulários web)
 - Utilização de mensagens de promoção ou aviso para lembrar a importância da notificação
 - Disponibilização dos formulários de notificação de EAM
 - Incentivo para uma relação direta e interativa com funcionários envolvidos em farmacovigilância
- 3) Fornecer informações sobre os eventos adversos
 - Existência de informações sobre EAM (fontes de documentação)
 - Aconselhamento na deteção e determinação da causalidade do evento adverso suspeitado
- 4) Existência de informações de *feedback* ao nível hospitalar
 - Relatórios periódicos sobre EAM notificados no hospital
 - Relatórios periódicos de EAM que podem ocorrer em certos departamentos do hospital
 - Informações periódicas sobre os avisos relativamente a ocorrência de EAM

Relatórios de casos. Série de casos

Os relatórios de casos publicados em revistas da especialidade demonstraram ser de grande valor na monitoração da segurança de medicamentos, fornecendo aos médicos informações sobre eventos adversos em prática médica. Descrevem geralmente os casos de toxicidade de um tratamento específico, oferecendo detalhes sobre como ocorre um efeito adverso, o seu mecanismo, tratamento e progressão. Podem servir de alerta nos casos em que um medicamento produza um determinado

efeito, ajudando assim a formação de hipótese que estimule a investigação de uma nova reação adversa. Este método permitiu identificar a focomelia como sendo uma reação adversa à talidomida, da hepatotoxicidade do halotano, da embolia pulmonar como reação adversa aos contraceptivos orais. Para obter todas as informações necessárias sobre uma reação adversa ao medicamento, foram publicados *guidelines* com as informações necessárias para a publicação de um relatório de caso (112, 113).

Estudos de monitorização intensiva de reações adversas

Um método comumente utilizado para a deteção e caracterização de eventos adversos é a monitorização de doentes hospitalizados, sendo este um método de farmacovigilância ativo. Tanto o INFARMED, como a EMA, aceitam esses dados de farmacovigilância, considerando a monitorização intensiva um sistema para a recolha de relatórios em áreas disseminadas (por exemplo, hospitais ou cuidados de saúde primários) (114, 115).

Estes estudos têm por finalidade determinar a incidência, as características, as causas, a evitabilidade e os custos de eventos adversos que causam internamento hospitalar (estudos realizados em departamentos de urgência) e os que ocorrem durante o internamento, aumentando o tempo de hospitalização. Uma percentagem que varia entre 2% e 6% do total de admissões é devida aos eventos adversos relacionados com a utilização dos medicamentos (85, 116-119).

Entre as causas evitáveis de internamento hospitalar por motivo de eventos adversos estão incluídos (120):

- Os erros de medicação:
 - Erro de prescrição (49%) - dose inadequada, medicação inadequada, medicação administrada a um doente alérgico, intervalo de administração inadequado, interações medicamentosas;
 - Erros de administração (26%);
 - Erros na dispensa da medicação (14%).
- A monitorização inadequada de um tratamento prescrito, que também pode conduzir a readmissão (121).

Este tipo de monitorização intensiva, PEM, que se realiza no Reino Unido ou na Nova Zelândia, é um método híbrido que combina aspetos de Saúde Pública com dados dos relatórios de notificação espontânea. Uma das características mais importantes deste método é a geração de evidência sobre o risco de efeitos teratogénicos e sobre o risco de eventos adversos em subgrupos de populações, como idosos e crianças que normalmente não são incluídos em ensaios clínicos (122-124).

Estudos em bases de dados multifuncionais

Esses estudos são baseados na recolha de dados sobre eventos que ocorrem numa população e nos dados sobre tratamentos recebidos, tanto em ambulatórios como durante o internamento hospitalar, e que ficam registadas em bases de dados.

As bases de dados permitem a deteção de efeitos adversos raros, bem como a sua frequência e avaliação de risco. Embora seja possível determinar mais sinais do que seriam encontrados por outros métodos, as bases de dados multifuncionais são especialmente utilizadas para investigar um sinal em vez de para gerar um sinal (125-127).

Estudos de coorte e caso-controle

Trata-se de estudos farmacoepidemiológicos de observação analítica em que dois grupos de população com características semelhantes são comparados: um dos quais foi exposto a um tratamento farmacológico e o outro, não. Ambos não têm utilidade para detetar novas reações adversas, mas são os métodos farmacoepidemiológicos mais adequados para verificar uma hipótese.

As bases de dados multifuncionais têm sido utilizadas tanto para os estudos de coorte retrospectivo como para os estudos de caso-controle. No entanto essas bases de dados de grandes dimensões podem gerar problemas com a população envolvida, a qualidade das mesmas e a falta de informações, podendo criar fatores de confundimento (10, 128, 129).

A geração e investigação de um sinal

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, um sinal ou um alerta representam a informação relatada sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo essa relação desconhecida ou parcialmente documentada antes de gerar o respetivo sinal. Normalmente, são necessárias mais notificações para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento adverso e da qualidade da informação (130).

2.3. Fatores que podem contribuir para a ocorrência de reações adversas

Num esforço de reduzir a incidência das reações adversas e, conseqüentemente, o seu impacto nos doentes e nos sistemas de saúde, é essencial conhecer os fatores que predis põem os doentes a desenvolver reações adversas. Certas reações adversas estão relacionadas com fatores específicos do doente e/ou com fatores específicos do medicamento. Outras reações adversas podem ser o resultado da prescrição médica, da dispensa farmacêutica ou da administração por parte do enfermeiro ou do doente no caso da autoadministração (131).

Alguns fatores que podem contribuir para a ocorrência de RAM são: os fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, as comorbilidades associadas, condições fisiológicas especiais, as interações medicamento-medicamento, as interações medicamento-alimento, o estilo de vida, a variabilidade genética, a adesão ao tratamento e os erros de medicação.

2.3.1. Fatores Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos

Maioritariamente as respostas tóxicas, excessivas ou inadequadas que surgem na administração de doses terapêuticas de um medicamento e que provocam reações adversas, são devidas a:

- Administrações muito reduzidas ou muito elevadas de um medicamento no lugar de ação, devido a alterações na farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) (132).
- Alteração da resposta, devido a variação na sensibilidade dos recetores, dependendo da afinidade entre o medicamento e o recetor alvo (fatores farmacodinâmicos) (133).

O comportamento farmacocinético e farmacodinâmico dos medicamentos é influenciado também por outros fatores, tais como fatores patológicos e comorbilidades do doente, fatores fisiológicos (a idade, o género), a polimedicação e o estilo de vida (134).

Assim os fatores de risco farmacocinéticos aparecem em situação nas quais os mecanismos responsáveis de excreção de medicamento são afetados, na insuficiência renal ou no caso quando a metabolização do medicamento é afetada (insuficiência hepática). Um exemplo é a toxicidade da digoxina, uma reação adversa de tipo A, que se manifesta por náuseas e arritmia e que surge no caso de doentes com insuficiência renal (fatores farmacocinéticos) (135).

Os fatores de risco farmacodinâmicos surgem habitualmente no caso de insuficiência renal ou hepática, geralmente quando a farmacocinética dos medicamentos é alterada. Um exemplo é a insuficiência ventricular esquerda, uma reação adversa de tipo A, que surge com indometacina devido a retenção de sódio e água (135).

Os fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos são também fortemente influenciados pelas diferenças genéticas interindividuais, que têm impacto no metabolismo, no transporte ou no mecanismo de ação dos medicamentos (136).

2.3.2. Comorbilidades Associadas

Como indicado na secção anterior, certas doenças podem influenciar em grande medida a ocorrência de reações adversas.

Para medicamentos ou metabolitos que são eliminados por via renal, é particularmente importante o bom funcionamento dos rins. Quando esta função é afetada, a administração de doses-padrão utilizadas de medicamento pode determinar concentrações séricas mais elevadas, resultando na sua toxicidade (137-139). Da mesma forma, as doses terapêuticas de medicamentos metabolizados no fígado vão ser tóxicas para doentes com doença hepática grave (ex. cirrose). As doenças cardiovasculares (enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca), podem reduzir o fluxo do sangue ao nível hepático e assim basicamente diminuir a depuração dos medicamentos que são metabolizados pelo fígado (137, 138).

Uma doença hepática ou uma doença renal podem causar diminuição na ligação da albumina sérica dos medicamentos, enquanto certas doenças inflamatórias estão associadas ao aumento da ligação. Geralmente, estas mudanças não influenciam significativamente a situação clínica do doente, mas quando se trata de medicamentos com índice terapêutico pouco elevado, essas mudanças poderiam causar a toxicidade ou diminuir o efeito terapêutico (137, 138).

Além destas condições bem conhecidas pela sua influência na ocorrência de reações adversas, há outras condições que podem influenciar a depuração dos medicamentos. Queimaduras, fibrose cística, doença da tiroide, gripe, estados de má absorção devido às enterites ou à ressecção cirúrgica do intestino, podem causar concentrações mais ou menos elevadas de medicamento em relação ao pretendido (137, 138).

Os estudos que investigaram os fatores de risco para a ocorrência de reações adversas, mostraram que existe uma correlação entre a ocorrência de reações adversas e doença hepática, doença renal, doença cardiovascular, doenças de pele, distúrbios intestinais, osteoporose, artrite, catarata e diabetes (140-142).

2.3.3. Condições Fisiológicas Especiais

A farmacocinética do medicamento pode ser afetada por vários fatores tais como a idade, a gravidez, o peso e o género. Estas condições fisiológicas podem vir a constituir fatores de risco para a ocorrência de reações adversas.

- **A idade** é um fator importante que pode contribuir para a ocorrência de reações adversas. Os recém-nascidos e os idosos podem apresentar maior predisposição para o desenvolvimento de RAM (138).

Os *recém-nascidos*, nos primeiros 30 dias de vida, têm predisposição para desenvolver reações adversas devido à incompleta maturação dos sistemas implicados nos processos farmacocinéticos. No caso dos prematuros, estes problemas ainda se apresentam com mais intensidade. A absorção do medicamento em recém-nascidos é mais completa devido ao trânsito retardado e do contato prolongado deste com a mucosa do trato digestivo. Além disso, a baixa acidez do estômago pode levar a uma elevada absorção de certos medicamentos (por exemplo: a amoxicilina) (137, 143, 144).

Os *idosos* apresentam também um risco aumentado de desenvolver reações adversas. A idade avançada aparece como um fator associado à ocorrência das reações adversas (especialmente do tipo A) em todos os estudos que abordam esta questão (140-142). Os doentes idosos com múltiplos problemas médicos que estão polimedicados, os que têm uma história de RAM e os que têm a capacidade reduzida de excreção de medicamentos, apresentam um risco elevado de RAM (145). Devido às várias alterações fisiológicas relacionadas com a idade muitos medicamentos tendem a permanecer no corpo de uma pessoa idosa por muito mais tempo em comparação com uma pessoa mais nova, prolongando desta forma o efeito do medicamento e conseqüentemente aumentando o risco de RAM (146).

- **O género**, as diferenças biológicas entre homens e mulheres, tendem a estar relacionadas com a ação de maior número de medicamentos (138).

O género feminino é mais propenso a desenvolver reações adversas que o masculino em aproximadamente 10%. Esta diferença pode ser devida a fatores farmacocinéticos (as mulheres têm menor peso corporal e mais gordura) e a influência hormonal (por exemplo: hormona estrogénio afeta o intervalo QT, as mulheres são mais propensas a *torsades de pointes*) (147, 148).

- **A gravidez** tem impacto no tratamento medicamentoso. Não só as mulheres são afetadas pelo medicamento, mas também o feto pode ficar exposto às reações adversas causadas pelo medicamento (138).

As variadas alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez podem afetar a farmacocinética dos medicamentos, embora os padrões exatos que provocam a ocorrência dessas mudanças ainda não estejam definidos. Os baixos níveis séricos de fenitoina ou fenobarbital em forma livre são devidos à redução da absorção ou do metabolismo acelerado (149). Além disso, devido ao aumento do tempo de esvaziamento gástrico no caso de doentes grávidas, aumenta a biodisponibilidade dos medicamentos (por exemplo digoxina) (137).

- **A obesidade** também é considerada um fator importante para o surgimento de RAM. A distribuição dos medicamentos no organismo é feita através do sangue e dos vários tecidos do organismo (gordura, musculo) (150).

Em pessoas obesas aumenta a depuração renal e glucuronidação no caso de alguns medicamentos. Além disso, a revisão de 10 anos de Evans mostrou que estes doentes estão mais expostos ao risco de reações adversas aos anti-infecciosos (140).

2.3.4. Interações Medicamento-Medicamento

As interações medicamentosas (IM) ocorrem quando os eventos terapêuticos de um medicamento são modificados por outro medicamento, através de um mecanismo sinérgico ou antagonista (151).

Grande número de IM são intencionalmente utilizadas para benefício terapêutico (por exemplo: sinergismo enalapril - hidroclorotiazida ou antagonismo de morfina-naloxona), mas a maioria das IM tem um efeito desconhecido e/ou indesejado. Os progressos registados na área da farmacoterapia juntamente com o envelhecimento da população têm levado ao aumento do número de medicamentos administrados ao doente, fator que determina o aumento do risco de surgimento de IM (143).

Em função do mecanismo de ação, as interações medicamentosas são classificadas como IM farmacocinéticas e IM farmacodinâmicas.

Interações medicamentosas farmacocinéticas

As IM farmacocinéticas podem ocorrer durante qualquer um dos processos farmacocinéticos do medicamento, e em todas as fases, desde a absorção até a excreção. Estas interações têm como resultado o aumento ou a diminuição da concentração do medicamento no local de ação, conduzindo em última análise a um aumento da toxicidade do medicamento. Concomitantemente provoca a redução da eficácia do fármaco e naturalmente um aumento do risco devido ao não controlo da doença (143, 152, 153).

Interações medicamentosas farmacodinâmicas

As IM farmacodinâmicas surgem quando um medicamento amplifica ou diminui a ação de outro medicamento através da modificação do seu efeito bioquímico ou fisiológico. O efeito da associação de dois ou mais medicamentos pode provocar o aumento da eficácia terapêutica no sinergismo ou da diminuição, anulação ou inversão do efeito dos medicamentos no caso de antagonismo (143, 154).

2.3.5. Interações Medicamento - Alimento

As interações entre medicamentos e alimentos foram amplamente estudadas nos últimos anos. A biodisponibilidade de um medicamento pode aumentar ou diminuir se administrado durante ou imediatamente após as refeições. A associação de certos alimentos à terapia podem ter consequências inesperadas e clinicamente importantes para a saúde dos doentes. Na maioria dos casos, essas consequências podem ser evitadas com o ajustar da dose da medicação, a monitorização e aconselhamento os doentes (137):

- Os componentes de sumo de toranja inibem o metabolismo de alguns medicamentos, aumentando sua biodisponibilidade (155).
- Os suplementos de potássio quando administrados juntamente com alimentos ricos em potássio podem conduzir a hipercaliemia (156).
- Os eventos dos anticoagulantes orais podem ser diminuídos quando administrados juntamente com alimentos ricos em vitamina K (156).
- A absorção gastrointestinal de norfloxacin e de ciprofloxacina é significativamente reduzida no caso da ingestão concomitante com o leite ou com derivados de leite (157).

2.3.6. Estilos de Vida

Os fatores relacionados com o estilo de vida do doente podem modificar a predisposição para o desenvolvimento de reações adversas.

O consumo de álcool e tabagismo pode afetar tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica de alguns medicamentos e conseqüentemente aumentar o risco de reações adversas graves. Similarmente o consumo de café também pode interferir na terapêutica, conduzido ao surgimento de reações adversas (137, 158, 159).

2.3.7. Variabilidade Genética

Os avanços na área da farmacogenética podem explicar no futuro algumas das diferenças interindividuais relativamente à toxicidade dos medicamentos. Na maioria dos casos, as reações de hipersensibilidade (reações de tipo B) são causadas por

variações multifatoriais e multigénicas no genoma humano, que interagem com o estilo de vida dos doentes (160).

Futuramente é expectável que todos os doentes possam vir a ser testados geneticamente antes do início da terapêutica, com o objetivo de maximizar a efetividade e prevenir as reações adversas (137).

2.3.8. Adesão à Terapêutica

A OMS define a adesão à terapêutica como: “o grau em que o comportamento da pessoa - à toma de medicação, o seguimento de uma dieta e/ou alterações do estilo de vida, corresponde ao que lhe é recomendado pelos profissionais de saúde”(161).

Os termos adesão e *compliance* são frequentemente utilizados como sinónimos. No entanto, *não compliance* implica que o utente não siga intencionalmente as instruções dos profissionais de saúde, o que não pode ser assumido para todos os casos (162).

O impacto da não-adesão é importante e muitas vezes não é dada suficiente atenção à adesão do doente ao tratamento prescrito. Estima-se que a taxa de adesão à terapêutica prescrita é de aproximadamente 50% (163-165) e que 10% do total dos internamentos são devidos à não-adesão à terapêutica (166).

2.3.9. Erros de Medicação

Os erros de medicação contribuem significativamente para o aumento do risco de reações adversas. Estes erros incluem uma variedade de problemas e podem ocorrer em vários momentos da utilização do produto, desde a prescrição até a administração.

Neste contexto, dependendo da fase de utilização do medicamento em que ocorrem estes erros, podem ser classificados como erros de prescrição, de transcrição, de dispensação para o doente, de administração e de monitorização(167).

O estudo de *Bates et al.* mostrou que 56% dos erros de medicação que conduziram a reações adversas ocorrem na fase de prescrição, 34% na fase de

administração, 6% na fase de transcrição e 4% na fase de dispensação do medicamento (168).

3. FINALIDADE E OBJETIVOS

3.1. Finalidade

Tal como já foi referido, o presente estudo tem como finalidade caracterizar a população afetada, identificar os grupos de risco e os principais eventos adversos relacionados com os medicamentos num contexto de internamento hospitalar em Portugal. Procura ainda fornecer informações acerca da distribuição geográfica dos eventos adversos a medicamentos, considerando o município de residência do doente. Adicionalmente, pretende-se conhecer a evolução do sistema de notificação espontânea e quais são os principais fatores que podem conduzir à subnotificação de reações adversas a medicamentos por parte dos profissionais de saúde.

No contexto dos eventos adversos no internamento hospitalar relacionados com os medicamentos, procuramos responder especificadamente às seguintes perguntas de investigação:

- Como evoluiu a Notificação Espontânea de Reações Adversas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância?
- Qual é a taxa de ocorrência e quais são os principais eventos adversos a medicamentos entre 2004 a 2013 em contexto de internamento hospitalar em Portugal Continental?
- Onde e quando surgiram as maiores taxas de eventos adversos a medicamentos no internamento em Portugal Continental, por município?
- Qual o conhecimento, atitude e comportamento dos profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros) sobre a notificação de reações adversas a medicamentos (RAM) e quais são os principais fatores que limitam a notificação?

3.2. Objetivos do estudo

De acordo com a finalidade apresentada, foram definidos os seguintes objetivos:

Objetivos gerais:

- Analisar a evolução da notificação espontânea ao Sistema Nacional de Farmacovigilância de 2003 a 2016. Pretende-se ainda perceber as diferenças entre a notificação nacional e tendência dos restantes países europeus de forma agregada;

- Caracterização dos eventos adversos relacionados com medicamentos em Portugal entre 2004 e 2013 por ano, considerando as reações adversas a medicamentos e as intoxicações acidentais por medicamentos em função de género, idade e frequência (artigo I);
- Caracterização dos padrões espaço-temporais dos eventos adversos e identificação de áreas críticas de elevada incidência em Portugal entre 2004 a 2013 (artigo II);
- Avaliação das atitudes dos profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros) face à notificação voluntária de reações adversas a medicamentos (artigo III).

Objetivos específicos:

- Caracterizar a evolução das notificações ao Sistema Nacional de Farmacovigilância num período compreendido entre o ano 2003 e o ano 2016 efetuando a correlação com a população em Portugal no mesmo período;
- Caracterizar a evolução das notificações à Agência Europeia do Medicamento (EMA) entre 2003 e 2016 e correlação com a população da União Europeia e do espaço Económico Europeu, respetivamente;
- Determinar a taxa de ocorrência de eventos adversos relacionados com medicamentos em Portugal, entre 2004 a 2013;
- Identificação dos grupos (idade, sexo) mais afetados pela ocorrência dos eventos adversos;
- Analisar o padrão de evolução dos eventos adversos ao longo dos anos em estudo;
- Identificação das principais reações adversas a medicamentos e das intoxicações medicamentosas acidentais com medicamentos que ocorreram no intervalo de tempo em análise;
- Analisar a distribuição dos principais eventos adversos em função do género e classes de idade;
- Calcular as taxas de eventos adversos relacionados com medicamentos por municípios, em função do número total dos internamentos por município;
- Identificação dos municípios mais afetados pelos eventos adversos, em cada ano e globalmente;
- Identificação dos *clusters* com alta incidência de eventos adversos nos períodos 2004 a 2013; 2004 a 2008 e 2009 a 2013, e mapeamento dos eventos;

FINALIDADE E OBJETIVOS

- Analisar e mapear as tendências temporais dos eventos adversos por município e por intervalos de tempo de 2004 a 2013; 2004 a 2008 e 2009 a 2013;
- Caracterização do comportamento dos profissionais de saúde em Portugal face à notificação voluntária de RAM;
- Identificação dos principais fatores que podem interferir na notificação, através da análise das atitudes e conhecimentos do sistema de notificação de reações adversas.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Os objetivos deste trabalho de investigação foram atingidos através da análise de dados obtidos de três fontes distintas: os relatórios anuais com número de notificações de reações adversas recebidas na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) e na Agência Europeia do Medicamento de 2003 a 2016, da Base de Dados de Morbilidade Hospitalar de 2004 a 2013 e por fim das informações extraídas através da aplicação dos questionários aos profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros).

4.1. Evolução do Sistema de Notificação Reações Adversas a Medicamentos em Portugal

Como referido anteriormente o Sistema Nacional de Farmacovigilância desempenha um papel importante na recolha e avaliação de informação sobre eventos adversos relacionados com a utilização dos medicamentos.

Para a OMS os valores esperados para um sistema de farmacovigilância ativo são de 200 a 250 notificações por milhão de habitantes (56, 169). O índice apresentado representa o número de notificações enviadas para as autoridades reguladoras de saúde nacionais por ano e por milhão de habitantes, denominado *Population-based Reportig Ratio* (PBRR) e a sua unidade de medida por *rym* (*ADR reports per year per million inhabitants*) (170). Num estudo realizado em 26 estados Europeus por Srba *et al.* em 2012, os países foram classificados em dois grupos com mais de 300 *rym* e menos de 300 *rym*, sendo este valor proposto como indicador para classificação a eficiência dos sistemas (170).

Na pesquisa realizada foram utilizadas várias bases de dados bibliográficas (*B-on*, *Pubmed*, Centro de Documentação Técnica e Científica (CDTC) - *Infarmed*, *Google Scholar*, *Web of Science*) com os seguintes termos de pesquisa: “farmacoepidemiologia”, “farmacovigilância”, “reações adversas”, “sistema de notificação de reações adversa” “reações adversas hospitalares”, “distribuição geográfica e tendências dos eventos e/ou reações adversas”, “notificação voluntária e/ou espontânea”, “fatores e atitudes para notificação” entre outros.

O objetivo deste estudo foi calcular o número de notificações enviadas para as autoridades reguladoras de saúde nacionais por ano e por milhão de habitantes, calculadas de forma global para todos os países pertencentes ao Espaço Económico Europeu (EEE) ou União Europeia (UE) e em Portugal, no período de 2003 a 2016. Os valores utilizados foram recolhidos a partir dos Relatórios Anuais da Agência Europeia

do Medicamento e dos Boletins de Farmacovigilância do INFARMED para o número de notificações de RAM no período de 2003-2016. A estimativa da população da UE, do (EEE) e de Portugal foi recolhida a partir dos relatórios EUROSTAT para os anos em análise.

Realça-se que o número de notificações enviadas à EMA nos anos 2003 e 2004 são referentes aos países integrantes da UE e nos restantes anos (de 2005 a 2016) são referentes ao número de notificações de reações adversas observadas no EEE. O número de notificações de reações adversas inclui apenas as notificações que dizem respeito aos medicamentos autorizados em todos os países do EEE. Atualmente, o EEE é composto por 31 países, 28 dos quais integram a UE além do Liechtenstein, Noruega e Islândia (171).

4.2. Eventos Adversos a Medicamentos no Internamento Hospitalar de 2004 a 2013

Tipo de estudo

O objetivo deste estudo é responder às perguntas *quanto, de que tipo e quem* é afetado pelos eventos adversos relacionados com medicamentos em contexto de internamento hospitalar. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo para identificação de eventos adversos, utilizando a BD GDH dos episódios de internamento em hospitais públicos de Portugal, de 2004 a 2013 obtida da Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. (ACSS).

Fonte de informação

A fonte de informação utilizada foi a base de dados nacional construída pela ACSS, que agrega dados de todos os hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Para permitir a centralização por parte de ACSS de todos os dados, os hospitais utilizam o mesmo *software* para registo de informações dos doentes.

Em Portugal os codificadores são médicos, que realizam uma formação específica, para assegurar a uniformização da informação, procurando garantir que os dados são registados de forma semelhante por diferentes codificadores em todo o país. Os codificadores fazem a introdução dos dados no sistema após a leitura da

ficha clínica de alta e, em seguida, atribuem um código clínico de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 9ª Revisão, Modificação Clínica (CID-9-MC).

A CID-9 MC representa um “conjunto de códigos de diagnósticos e de procedimentos utilizados para classificação e codificação da informação de morbidade e mortalidade, para fins estatísticos e para indexação dos registos hospitalares por doença e intervenções cirúrgicas, para armazenamento e pesquisa” conforme o Portal da Codificação Clínica e dos GDH (172).

Para garantir a qualidade da informação, existem auditores, internos do próprio hospital e externos por parte da ACSS, que realizam verificações de rotina para a deteção e correção de erros. No caso de dúvidas relacionadas com os dados provenientes de algum dos hospitais no momento de agregação na base de dados nacional, a ACSS contacta diretamente o hospital, procurando esclarecimento dessa situação. Atualmente, todos os auditores usam o mesmo programa para auditoria, *Auditor*. Desde agosto de 2001 o programa Auditor “passou a validar a correspondência entre os diagnósticos e as causas externas, de modo que os diagnósticos que necessitam de causa externa não fiquem sem ela e, por outro lado, que seja estabelecida a devida correspondência” (172).

Segundo as regras de codificação no caso de reações adversas, o diagnóstico principal deve ser a reação causada (taquicardia, vômitos, hipocaliémia, insuficiência renal, etc) e os medicamentos implicados identificadas com os códigos de causa externa (172).

No caso das intoxicações o diagnóstico principal é o de intoxicação sendo as manifestações codificadas como diagnósticos secundários (choque anafilático, hepatite tóxica, *rash* cutâneo, etc.) e os medicamentos implicados codificados através das causas externas (172).

Esta base de dados nacional inclui todos os doentes internados em hospitais públicos de Portugal. Neste estudo optou-se por analisar os internamentos que ocorreram na última década, de 2004 a 2013. A base contém informações anonimizadas sobre identificação do doente, episódio e número de processo além de informações sobre idade, sexo, data de admissão, data de alta, a identificação do hospital, do distrito e do concelho de residência dos doentes, resultado do internamento (morte, alta, transferência), *Diagnosis Related Groups* e códigos ICD-9-CM para: diagnósticos (diagnósticos principais e diagnósticos secundários), procedimentos e causas externas.

Neste estudo foi adotada a definição da Organização Mundial de Saúde para as reações adversas que os identificam como "*qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento*" (173)

Adicionalmente foram incluídos no estudo as intoxicações medicamentosas acidentais, que são definidas como "*efeito nocivo de uma substância farmacológica administrada em dose superior à indicada, sem prescrição, ou por engano*"(172).

A lista dos códigos relacionados com a presença das reações adversas e/ou intoxicações medicamentosas foi baseada em pesquisa bibliográfica, tendo-se identificados os seguintes códigos para identificação de RAM e IAM respetivamente. Os códigos de E930 a E949.9 para RAM e de E850 a E858.9 para IAM (85, 174, 175).

Foram incluídos no estudo todos os episódios de internamento com as informações completas (data de admissão, hospital, diagnósticos, destino após a alta médica, etc.), relativamente aos diagnósticos e causas externas que apresentaram pelo menos um evento adverso. Excluíram-se da análise os episódios de internamento em ambulatório e internamentos no hospital de dia.

De acordo com os objetivos do estudo foram identificadas as variáveis consideradas necessárias e pertinentes, com base na revisão da literatura, para caracterizar e descrever os eventos adversos. Foi selecionado um total de trinta e cinco variáveis, onde o numerador foram os casos de internamento que apresentaram pelo menos um evento adverso relacionado com medicamentos, e o denominador o número total de internamentos durante o período em análise.

As seguintes variáveis entraram na análise:

Tabela 3: Descrição das variáveis

| Categoria | Variável | Tipo | Unidades | Descrição da variável |
|------------------|--------------------------|------------|------------|---|
| Utente | N_Fictício_Utente_BD GDH | ID | | Corresponde a um código fictício que permite apurar quantos episódios correspondem ao mesmo utente, na totalidade da BD GDH, para qualquer ano. Não identifica o utente nem permite a sua identificação à posteriori. |
| | Sexo | Binária | | Corresponde ao género do utente: 0 - Masculino 1 - Feminino |
| | Idade | Contínua | Anos | Idade do utente, em anos, à data de entrada |
| | Concelho | Nominal | | Concelho de residência do utente. |
| Episódio Clínico | Ano | Nominal | | Ano civil a que se reportam os registos (considerando a data de alta) |
| | Dias_Int | Intervalar | Nº de dias | Total de dias de estadia do utente na instituição de saúde |
| | D1 | Nominal | | Código da ICD-9-CM ("International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification"), que identifica o Diagnóstico Principal do episódio. O Diagnóstico Principal define-se como aquele que, depois do estudo do doente, é considerado responsável pela admissão do doente no hospital, para tratamento |
| | D2-D20 | Nominal | | Código da ICD-9-CM ("International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification") de Diagnósticos Adicionais do episódio (até um máximo de 19). Um diagnóstico adicional é qualquer diagnóstico atribuído a um doente, num determinado episódio de cuidados, para além do diagnóstico principal |
| | E1-E5 | Nominal | | Código da ICD-9-CM ("International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification") de Causa Externa que levou o utente à instituição de saúde (até um máximo de 5 causas externas). Os códigos de causas externas permitem codificar as circunstâncias em que determinada reação ou intoxicação aconteceram |
| | Dsp | Nominal | | Código de destino do utente após a alta dum serviço hospitalar: 0-Desconhecido 1-Para o domicílio 2-Para outra instituição com internamento 6-Serviço domiciliário 7-Saída contra parecer médico 13-Atendimento posterior especializado (terciário) (recolhido a partir 2011) 20-Falecido 51-Cuidados paliativos - centro médico (recolhido a partir 2011) 61-Cuidado pós-hospitalar (CMS 19-22, AP21) (recolhido a partir 2011) 63-Assistência hospitalar a longo prazo (CMS 19-22, AP 21) (recolhido a partir 2011) |

Tabela 4: Variáveis transformadas

| Categoria | Variável | Tipo | Unidades | Descrição da variável |
|------------------|--------------------------|-------------|-----------------|---|
| Utente | Grupo etário | Ordinal | | Grupos etários utilizados para análise descritiva: 0-18 anos, 19-40 anos, 41-65 anos, >65 anos, |
| Episódio Clínico | Internamento | Binária | 0-1 | Identificação se o episódio representa um internamento. 0:-Ambulatório e Hospital de dia 1-Internamento |
| | Causas externas | Binária | 0-1 | Identificação se tem causa externa |
| | RAM | Binária | 0-1 | Identificação se tem E930 a E949.9 |
| | IAM | Binária | 0-1 | Identificação se tem E850 a E858.9 |
| | Diagnósticos secundários | Binária | 0-1 | Identificação se tem diagnósticos secundários |

Os dados foram processados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos do estudo. Cada participante era identificado por um código que corresponde à sua identificação fictícia. Os dados foram tratados com recurso ao programa informático estatístico *SPSS V21 (IBM Corporation)*.

Análise de dados

Este estudo foi desenhado para responder ao primeiro objetivo e tem uma forte componente descritiva. Numa primeira abordagem foi feita uma análise univariada, através do cálculo das frequências e de medidas de localização central e de dispersão para cada variável isoladamente em estudo. Para caracterização da relação entre as variáveis foram aplicados o teste de Independência do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (para variáveis categóricas) e para a comparação das médias o teste *t de Student* para variáveis contínuas distribuídas normalmente (ou Mann–Whitney para a comparação das distribuições com variáveis sem distribuição normal). *A priori* foi definido o nível de significância de $p < 0,05$.

4.3. Análise da distribuição espaço-temporal dos eventos adversos em Portugal Continental de 2004 a 2013, por município

Tipo de estudo

Para o objetivo 3, centrado no *onde e quando* ocorreram eventos adversos em Portugal Continental e *qual* a tendência temporal, foi realizado um estudo observacional retrospectivo que pretendeu caracterizar de ponto de vista espaço-temporal os eventos adversos.

Análise de dados

Através da análise de *clustering* espaço-temporal é possível detetar onde e quando está a acontecer uma frequência inesperada de um determinado fenómeno de saúde (176), assim como esta análise ser a base para processos multivariados mais complexos que permitam a incorporação de fatores de risco (177).

A unidade de análise é a taxa anual de eventos adversos medicamentosos por 10 000 hospitalizações entre 2004 e 2013, por município de residência do doente.

Como numerador foram considerados os episódios de internamento com presença de eventos adversos relacionados com medicamentos por ano e por concelho de residência dos doentes.

Para o denominador foram considerados todos os episódios de internamento por ano sem ou com presença de eventos adversos relacionados com medicamentos por concelho de residência dos doentes.

Foi realizada uma primeira abordagem descritiva dos dados, seguida de dois métodos de *clustering*. Para isso, foi realizada uma análise retrospectiva espaço-temporal utilizando a distribuição de Poisson para identificação do risco elevado de eventos dentro de um *cluster*, usando *software* o SaTScan [27]. A análise de *clusters* pode detetar e identificar áreas geográficas que apresentam diferenças significativas no risco, independentemente do seu tamanho. O *software SaTScan* é baseado na metodologia estatística de Kulldorff, usa a técnica de varrimento espacial e é habitualmente utilizado em Saúde Pública [17, 27-29].

Inicialmente realizou-se uma análise puramente espacial por ano de notificação. Posteriormente foi conduzida uma análise espaço-temporal com os dados agregados de 2004 a 2013.

A análise da variação espacial em tendências temporais foi utilizada para a identificação das áreas geográficas que apresentam tendências temporais diferentes em número de eventos adversos. Através do *software EPI-INFO* foram produzidas mapas que facilitam a visualização das áreas geográficas críticas. A unidade geográfica utilizada nas análises foi o município de residências dos doentes.

Os dados foram analisados utilizando-se um nível de significância estatística de 5%.

4.4. Estudo Piloto aos Profissionais de Saúde

Tipo de estudo

Este estudo foi desenvolvido para responder às perguntas *como e porquê* relativamente ao comportamento, atitudes e conhecimento dos profissionais de saúde perante o sistema de notificação espontânea de reações adversas. Trata-se de um estudo transversal que pretendeu identificar as principais atitudes e conhecimentos dos profissionais de saúde em meio hospitalar (médicos, farmacêuticos e enfermeiros), face à notificação espontânea e voluntária de reações adversas a medicamentos.

Fonte de informação

A recolha de informação foi feita através de questionários já existentes e validados em Portugal e que foram distribuídos aos profissionais de saúde que exerciam as suas atividades num hospital da região de Lisboa (Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE). Os questionários utilizados foram previamente validados no estudo de Figueiras *et al.* para médicos, por Herdeiro *et al.* para farmacêuticos e por Pernas *et al.* para enfermeiros (178-180).

Os questionários são compostos por duas páginas totalizando 25 ou 26 itens. Todos os questionários incluíam uma parte inicial com instruções acerca do

preenchimento (Anexos I - questionário para médicos, Anexo II – questionário para enfermeiros, Anexo III – questionário para farmacêuticos), 23 questões para médicos e farmacêuticos e 24 questões para enfermeiros e ainda uma caixa em espaço aberto para sugestões.

As questões são divididas em três categorias:

- Conhecimentos e atitudes associadas a notificação de RAM. Esta secção inclui 15 questões para os médicos e farmacêuticos e 16 para os enfermeiros. O preenchimento foi realizado utilizando uma escala visual, horizontal, analógica, contínua e não numerada (VAS). A resposta era marcada num segmento cujos extremos, esquerdo e direito, representam o total desacordo e o total acordo respetivamente, com o exposto da pergunta. A escala tem 10 cm de comprimento com uma precisão de 0.5.
- Informações sobre o programa de notificação espontânea de RAM. Esta secção contém 3 perguntas sobre o conhecimento e utilização do sistema de notificação espontâneo de RAM.
- Informações profissionais e pessoais. A última secção inclui 5 perguntas sobre a idade, género, especialidade, serviço onde exerce funções e o número de medicamentos que prescreve/dispensa/administra por dia.

As atitudes e os conhecimentos face ao sistema de notificação de RAM dos profissionais de saúde foram avaliados com base nos sinais do Inman.

O comportamento face ao sistema de notificação de RAM foi determinado em função das respostas a seção três do questionário incluindo as seguintes perguntas:

- I. Em alguma ocasião, teve de notificar reações adversas e **não dispunha** da ficha de notificação?
- II. Aconteceu-lhe alguma vez suspeitar de uma reação adversa a um medicamento, mas **não chegar a preencher** a ficha de notificação, mesmo dispondo dela?
- III. Alguma vez preencheu as fichas de notificação e **não chegou a enviar** por causas distintas?

O comportamento adequado ou inadequado foi determinado em função das respostas a essas três perguntas. Comportamento adequado foi considerado se o profissional de saúde nunca tem de notificar, ou nunca suspeitar de ADR e não preencher ou enviar uma ficha de notificação. Todas as outras situações são consideradas como comportamento inadequado.

Tabela 5: Operacionalização das variáveis de caracterização

| Categoria | Variável | Tipo | Unidades | Descrição da variável |
|--|-------------------------------|----------|----------|--|
| Informações profissionais e pessoais | Grupo etário | Ordinal | | Grupos etários utilizados para a análise descritiva: <29 anos, 30-30 anos, 40-49 anos, +50 anos |
| | Sexo | Binária | | Corresponde ao género do utente: 0 - Masculino 1 - Feminino |
| | Especialidade | Nominal | | Corresponde ao tipo de profissional de saúde: 1 – Médico 2 - Farmacêutico 3 – Enfermeiro |
| | Serviço | Nominal | | Corresponde ao local de trabalho dos profissionais de saúde. Aplicável só aos médicos e enfermeiros: 1 – Cirurgia 2 – Especialidades médicas 3 – Urgência |
| | Medicamentos | Continua | | Número de medicamentos que prescreve/dispensa/administra por dia |
| Informações sobre o Sistema de Notificação Espontânea | Não dispunha | Binária | 0-1 | Em alguma ocasião, teve de notificar reações adversas e não dispunha da ficha de notificação 0 - Sim 1 - Não |
| | Não chegar a preencher | Binária | 0-1 | Aconteceu-lhe alguma vez suspeitar de uma reação adversa a um medicamento, mas não chegar a preencher a ficha de notificação, mesmo dispondo dela? 0 - Sim 1 - Não |
| | Não chegou a enviar | Binária | 0-1 | Alguma vez preencheu as fichas de notificação e não chegou a enviar por causas distintas? 0 - Sim 1 - Não |
| | Comportamento | Binária | 0-1 | Identifica o comportamento dos profissionais de saúde em função das respostas as perguntas anteriores 0 Adequado (Não-Não-Não) 1-Não adequado (Todas as outras combinações de respostas) |

Tabela 6: Análise descritiva das variáveis

| Variável | Tipo | Valores | Descrição da variável |
|----------|----------|---------|--|
| P1 | Continua | 0 a 10 | Acho que as reações adversas graves já se encontram descritas, na sua maioria, antes da entrada no mercado do medicamento |
| P2 | Continua | 0 a 10 | É-me praticamente impossível determinar se um medicamento específico é responsável por uma determinada reação adversa |
| P3 | Continua | 0 a 10 | Só notifico uma reação adversa se estiver seguro (a) de que está relacionada com um medicamento específico. |
| P4 | Continua | 0 a 10 | Uma reação adversa a um medicamento, notificada por um único profissional, não pode trazer muita informação ao conhecimento científico |
| P5 | Continua | 0 a 10 | Quando consulto revistas científicas interesse-me por artigos sobre reações adversas a medicamentos |
| P6 | Continua | 0 a 10 | Notificaria mais reações adversas a medicamento se o sistema de notificação fosse mais simples |
| P7 | Continua | 0 a 10 | Penso que a maneira mais adequada de notificar uma reação adversa a medicamentos é reportá-la para as revistas científicas |
| P8 | Continua | 0 a 10 | Os profissionais que participam na notificação de reações adversas deveriam ser compensados economicamente |
| P9 | Continua | 0 a 10 | Faz parte das minhas obrigações profissionais notificar as reações adversas a medicamentos |
| P10 | Continua | 0 a 10 | Acho que, notificar reações adversas a medicamentos, pode pôr em risco a minha carreira profissional |
| P11 | Continua | 0 a 10 | Penso que só devem ser notificadas as reações adversas a medicamentos graves e inesperadas |
| P12 | Continua | 0 a 10 | Em geral, disponho de pouco tempo para preenchimento das fichas de notificação |
| P13 | Continua | 0 a 10 | Em geral, disponho de pouco tempo para poder ponderar o contributo específico do medicamento face a outros fatores, na reação adversa |
| P14 | Continua | 0 a 10 | Desconheço a utilização que se dá a informação fornecida nas fichas de notificação |
| P15 | Continua | 0 a 10 | Comento com representantes da Indústria Farmacêutica possíveis reações adversas dos seus medicamentos |
| P16* | Continua | 0 a 10 | Acho que a notificação de reações adversas deverá ser da responsabilidade de quem tem o direito de prescrever |

* Só para enfermeiros

Tabela 7: Operacionalização da Variável Dependente

| Variável | Tipo | Unidades | Descrição da variável |
|----------------------|---------|----------|---|
| Comportamento | Binária | 0-1 | Identifica o comportamento dos profissionais de saúde em função das respostas as perguntas anteriores 0 Adequado (Não-Não-Não) 1-Não adequado (Todas as outras combinações) |

Análise de dados

Como primeira abordagem foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis, com recurso a medidas de tendência central (média e mediana), medidas de dispersão (minino, máximo e desvio padrão).

O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para analisar se havia diferenças nas distribuições estatisticamente significativas entre os três grupos de profissionais. A magnitude da associação entre os fatores e o comportamento em relação ao sistema de notificação espontâneo de RAM foi calculada com base nos *Odds Ratio* brutos e ajustados para sexo e idade através da aplicação de um modelo de regressão logística binária (método *Enter*).

Todos os questionários foram acompanhados por uma carta de apresentação do estudo e pelo consentimento de participação. Os questionários foram respondidos anonimamente. Os resultados foram analisados com o auxílio do programa *SPSS V21* (*IBM Corporation*).

Para utilização dos questionários desenvolvidos e validados em outros estudos foi realizado um pedido de autorização formal aos autores dos mesmos.

Pedidos de autorização: convém mencionar que todos os dados recolhidos foram anónimos, pelo que não é possível identificar a pessoa individual de forma direta ou indireta, estando assim isento de notificação à Comissão Nacional de Proteção de Dados prevista na Lei nº 67/98 de 26 de outubro.

A aprovação ética para realização destes estudos foi obtida pelos pareceres favoráveis da Comissão de Ética do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE (Anexo V).

MATERIAL E MÉTODOS

A proteção das pessoas que participaram no estudo foi realizada por confidencialidade e anonimado - as informações fornecidas pelos profissionais implicados são conhecidas apenas por investigadores e membros da equipe e serão apenas divulgados os resultados agregados obtidos após processamento dos dados.

5. RESULTADOS

5.1. Evolução do Sistema de Notificação Reações Adversas a Medicamentos na Europa e em Portugal

A introdução do método de monitorização de reações adversas através de sistema de notificação de RAM foi imposta após a tragédia da talidomida. A Holanda foi o primeiro país a criar um centro de farmacovigilância em 1963, e em 1964 a Grã-Bretanha implementou o sistema de notificação de reações adversas através do "Yellow Card" (16).

Desde então, na Europa, a maioria dos países implementaram sistemas de notificação organizados de forma própria em cada país. Alguns países destacavam-se pela existência de sistemas de farmacovigilância especiais, que permitem a deteção e notificação precoce de reações adversas. Um exemplo é o sistema de Grã-Bretanha, que desde a introdução do Sistema de Notificação em 1964, onde o número de notificações alcançou um pico em 1990, mantendo-se constante com cerca de 17.000 relatórios por ano. Uma importante particularidade do sistema de farmacovigilância de Grã-Bretanha reside na identificação dos medicamentos recém-aprovados com um triângulo preto, *black triangle drugs*, que incentiva os médicos a notificar todas as reações adversas a esses medicamentos nos primeiros dois anos após a autorização de comercialização. Este processo promove a deteção precoce de reações adversas e a delineação do perfil de segurança dos medicamentos novos. Além do sistema de notificação, na Grã-Bretanha existe o programa *Prescription Event Monitoring (PEM)* – monitorização de prescrições médicas, método com significado importante na monitorização pós-autorização de medicamentos, baseada na centralização dos dados; deste modo podem ser identificadas, por exemplo, eventuais reações adversas ou alergias de que o utente é portador e foram já identificadas em outras consultas (105, 181).

A França adotou, desde início em 1983, uma abordagem descentralizada para a monitorização de segurança de medicamentos. Os médicos e outros profissionais de saúde comunicam as reações adversas para os 31 Centros Regionais existentes nos Departamentos de Farmacologia e Toxicologia dos Hospitais Universitários, departamentos que funcionam como centros de informação sobre medicamentos (182). Deste 1986, ano em que foram criados estes centros regionais em França, foram iniciados mais de 195 estudos sobre as reações adversas, elaborados mais de 84 relatórios, dos quais saíram 46 alertas (sinais) a nível europeu (183). Os centros estão em estreita colaboração com os profissionais da área médica, prestando

assistência e orientação para a detecção e gestão das reações adversas através da manutenção de um sistema interativo, baseado na resposta (184).

Nos Estados Unidos também funciona um sistema de farmacovigilância considerado eficaz, baseado em 2 sistemas amplamente reconhecidos: 1) sistema de *MedWatch* onde podem ser notificadas todas as suspeitas de reações adversas e que recebe entre 200.000 e 300.000 notificações anuais de reações adversas; 2) *Adverse Event Reporting System (AERS)* implementado pela *Food and Drug Administration (FDA)*. Este sistema (AERS) está disponível *on-line* desde 1997 e integra tecnologias avançadas de avaliação de segurança de medicamentos baseada em *data-mining* (105) (185).

O Sistema Nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992, através do Despacho Normativo 107/92 que determina o estudo e análise da informação relativa a RAM notificadas pelos Profissionais de Saúde e pela Indústria Farmacêutica. Este sistema funcionou inicialmente no Centro de Estudos do Medicamento, tendo sido posteriormente, em 1993, integrado na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Numa primeira fase, foi elaborada a versão da ficha de notificação de reações adversas dirigida à classe médica. Posteriormente, em 1995, foi desenvolvida a ficha roxa destinada à notificação por farmacêuticos. A ficha branca de notificação de RAM destinada aos enfermeiros só chegou em 1999. Atualmente, o sistema português de farmacovigilância é constituído por sete Unidades Regionais de Farmacovigilância) e pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, que coordena todo o Sistema Nacional de Farmacovigilância (169).

Em Outubro de 2013, Portugal iniciou a implementação da Diretiva da UE EMA/244682/2013, no que se refere à monitorização de um conjunto específico de medicamentos que necessitam de vigilância adicional. Esta situação ocorre quando os medicamentos contêm princípios ativos autorizados depois de 1 de Janeiro de 2011. Trata-se de medicamentos biológicos, medicamentos com autorização condicional ou que exigem estudos adicionais. Esta diretiva é imposta a todos os estados-membros da UE e os medicamentos são identificados por um triângulo preto invertido no Folheto Informativo (FI) e no Resumo das Características do Medicamento (RCM) (186).

De uma forma geral, as vantagens de um sistema de notificação são a simplicidade e o carácter universal, pois este cobre potencialmente toda a população, todas as reações adversas e todos os medicamentos em todo o seu ciclo de vida desde a sua aprovação para comercialização, não interfere com as práticas de prescrição e é um método de baixo custo de monitorização da segurança dos

medicamentos. É um método de geração de hipótese que permite, para além da deteção de reações adversas a medicamentos recém-aprovados, a monitorização da frequência das reações adversas conhecidas e a identificação e caracterização da população com alguns riscos (idosos, grávidas, doentes com certas particularidades fisiopatológicas, etc.) (104) (106).

A principal limitação de um sistema desta natureza é a subnotificação, presente mesmo em países com sistemas de farmacovigilância robustos, como os casos da Grã-Bretanha ou dos Estados Unidos. Como exemplos, na Grã-Bretanha o número de médicos que notificam reações adversas não ultrapassa os 10% (105), nos Estados Unidos a FDA recebe anualmente uma média de 82 notificações de reações adversas a digoxina e os internamentos por reações adversas a digoxina, durante sete anos, foram de mais de 200.000 (185).

O potencial baixo nível de notificações não permite uma estimativa da incidência de reações adversas (desconhecendo-se o número real de casos de reações adversas) e, complementarmente, desconhecendo-se também a população exposta ao medicamento. Adicionalmente, nos países da Europa Ocidental, no âmbito do Sistema de Notificação tende-se sobretudo a notificar as reações adversas aos medicamentos recentemente aprovados, que são amplamente promovidos por empresas farmacêuticas. Geralmente, são notificadas as reações adversas agudas, por serem mais fáceis de detetar e as reações adversas tardias não são maioritariamente relatadas neste sistema (106) (107). Apesar de todas as limitações, o sistema de notificação de reações adversas a medicamentos permanece a principal fonte de geração de sinais, com uma importância inquestionável em Saúde Pública.

Vários fatores foram associados a subnotificação de RAM por parte dos profissionais de saúde.

A complacência, os aspetos legais, a desconfiança, a indiferença, a letargia, a ignorância e os incentivos financeiros são os fatores descritos por Inman (187) como os "sete pecados mortais" da subnotificação. A esses sete fatores foi acrescentando posteriormente a insegurança, como sendo mais um fator que pode influenciar os profissionais de saúde no processo de notificação espontânea de RAM (188).

Os fatores acima referidos podem ser divididos em duas categorias (189): a primeira categoria inclui fatores relacionadas com a **atividade profissional** (os incentivos financeiros, os aspetos legais e a ambição de publicar) e a segunda categoria inclui fatores relacionadas com o **conhecimento e atitudes** em relação ao

sistema de notificação (a complacência, a desconfiança, a indiferença ou a letargia, a ignorância, a insegurança).

- **Atividade profissional:**
 - Incentivos financeiros: a convicção de que deve ser recompensado para notificar;
 - Aspectos legais: receio de litigância ou de investigação sobre os custos;
 - A ambição de publicar uma série de casos pessoais.
- **Conhecimento e atitudes** relacionadas com as RAM:
 - Complacência: a convicção de que as RAM muito graves já estão suficientemente bem documentadas quando o medicamento é autorizado para comercialização;
 - Desconfiança: a convicção de que só se deverão notificar as RAM dos quais se tiver a certeza relativamente aonexo de causalidade entre o medicamento e a reação adversa ocorrida;
 - Indiferença: a convicção de que um caso isolado notificado por um único profissional de saúde não é relevante para aumentar o conhecimento na área;
 - Ignorância: a convicção de que só é necessário notificar as RAM graves;
 - Letargia: desculpas feitas por profissionais, a procrastinação e desinteresse em relatar ou falta de tempo para encontrar um impresso e outros constrangimentos (187).

Na Figura 3 apresenta-se o número de notificações enviadas para as autoridades reguladoras de saúde nacionais por ano e por milhão de habitantes, na UE e em Portugal, no período de 2003-2013. Os valores utilizados foram recolhidos a partir dos Relatórios Anuais da EMA e dos Boletins de Farmacovigilância do INFARMED para o número de notificações de RAM no período de 2003-2013. A estimativa da população da UE, do Espaço Económico Europeu (EEE) e de Portugal foi recolhida a partir dos relatórios EUROSTAT para os anos em análise.

O índice apresentado representa o número de notificações enviadas para as autoridades reguladoras de saúde nacionais por ano e por milhão de habitantes, denominado *Population-based Reporting Ratio* (PBRR) e a sua unidade de medida por *rym* (*ADR reports per year per million inhabitants*), no estudo de Srba *et al* (170). No mesmo estudo, realizado em 26 estados Europeus, os países foram classificados em dois grupos com mais de 300 *rym* e menos de 300 *rym*, sendo este valor proposto

como indicador para classificação a eficiência dos sistemas (170). Para a OMS os valores esperados para um sistema de farmacovigilância ativo são de 200 a 250 notificações por milhão de habitantes (56, 169).

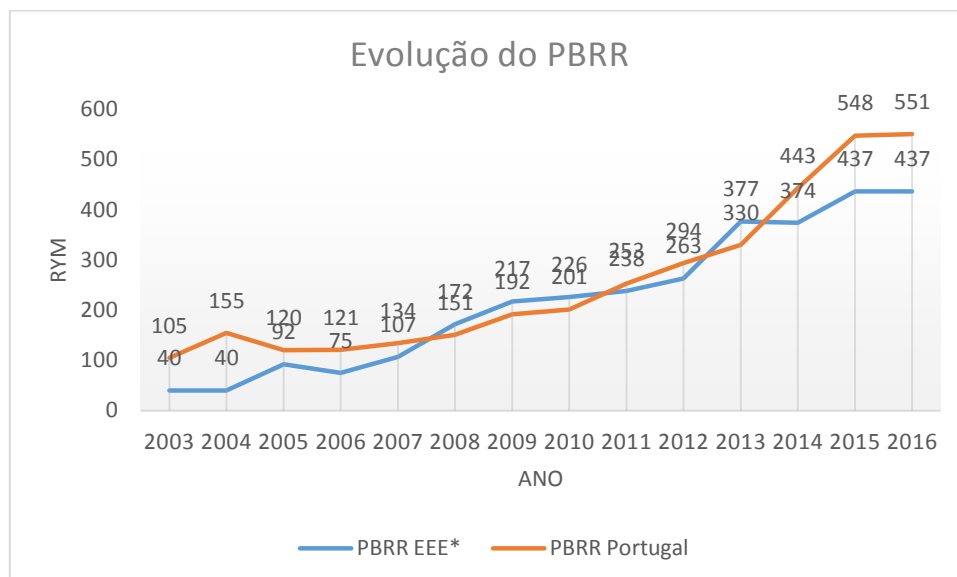


Figura 3: Evolução do índice PBRR em EEE* e em Portugal entre 2003 e 2016 (* os valores referentes a 2003 e 2004 apenas contemplam informação sobre países da EU)

As duas séries apresentam uma tendência crescente das notificações enviadas a EMA e ao Sistema de Farmacovigilância Português, sendo esta ligeiramente mais acentuada a partir de 2006. Realça-se que o número de notificações enviadas à EMA nos anos 2003 e 2004 são referentes aos países integrantes da UE e nos restantes anos (de 2005 a 2016) são referentes ao número de notificações de reações adversas observadas no EEE. O número de notificações de reações adversas inclui apenas as notificações que dizem respeito aos medicamentos autorizados em todos os países do EEE.

A interpretação deste gráfico é complexa pois os padrões observados não só refletem mudanças de comportamento na notificação, mas também aspetos logísticos relacionados com as alterações que surgiram no contexto europeu, tanto ao nível do número de países que integram a EEE como também as alterações legislativas no âmbito da farmacovigilância.

Atualmente, o EEE é composto por 31 países, 28 dos quais integram a UE além do Liechtenstein, Noruega e Islândia. O alargamento da UE em 2004 foi o mais importante, devido ao número elevado de países, 10, que aderiram a esta união económica e política. Mais tarde, em 2007 deu-se a adesão da Bulgária e da Roménia

e, em 2013, da Croácia (171). Uma das diferenças observadas pelo Waller *et al.* (190) e Srba *et al.* (170) nos estudos sobre a forma como eram organizados os Sistemas Nacionais de Farmacovigilância, foi a possibilidade de notificação direta de reações adversas por parte dos utentes. Evidencia-se que na maioria dos países recentemente aderentes a UE já era possível a notificação direta por parte dos utentes. Também o estudo do Srba *et al.*, mostra que nos países da UE com mais de 300 *rym* a possibilidade de notificação direta por parte dos doentes já era admitida. Consequentemente, perante esta evidência, considera-se a possibilidade de notificação por parte dos utentes, como sendo uma opção importante no sentido do melhoramento dos sistemas de notificação (170).

No âmbito da farmacovigilância europeia foram várias as alterações que surgiram no quadro legislativo, destacando-se em novembro de 2005, o Regulamento (CE) n.º 726/2004, que refere a obrigatoriedade da comunicação eletrónica na base de dados da EudraVigilance (*European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance*).

Posteriormente, através da Diretiva 84/2010/EU, foi aprovada uma nova legislação em farmacovigilância e constituiu-se o Comité de Farmacovigilância para avaliação dos riscos. A data para a implementação da Diretiva foi marcada para 21 de julho de 2012 e, com a sua implementação, surgiu uma das principais alterações para os sistemas de notificação. A diretiva prevê que os utentes possam notificar diretamente as reações adversas e ainda é exigido aos Estados-Membros criar outros meios de notificação (22), para além dos meios de habituais através de fichas (191).

Para o efeito, a nível nacional foi desenvolvido um portal *online*, denominado Portal RAM (Portal de Submissão Eletrónica de Reações Adversas a Medicamentos) disponível para os utentes e profissionais de saúde, simplificando desta forma o processo de notificação.

Conjugando os dois aspetos, a dimensão do EEE e o quadro legislativo, pode considerar-se que 2013 foi um ano marcante para o sistema de farmacovigilância europeu em geral e particularmente importante para o sistema português. Em 2013, tanto o PBRR geral do EEE como o português ultrapassaram a barreira de 300 *rym*, meta proposta por e por Srba *et al* e por Meyboom *et al.* para um sistema de farmacovigilância eficiente (170) (192).

Desde então, o número de notificações espontâneas tem vindo a aumentar gradualmente, e em 2016 foi registado um total de 5698 notificações espontâneas, o que representa 551 *rym*.

No boletim de farmacovigilância de análise do primeiro ano de Portal RAM, em 2013, é realçado o contributo dos utentes na melhoria do sistema de farmacovigilância nacional, com 38 notificações no universo total de 1472 notificações (2,6%) recebidas pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (193).

Numa análise recente (2017) publicada pelo INFARMED sobre a evolução do Sistema Nacional de Farmacovigilância, em 2016 de 5698 notificações de RAM recebidas, 329 (7,50%) representam notificações recebidas diretamente por parte dos doentes (194).

5.2. Caracterização dos eventos adversos a medicamentos no contexto de internamento hospitalar em Portugal Continental de 2004 a 2013

Scripcaru G, Mateus C, Nunes C. **Adverse drug events- Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database.** PloS one. 2017;12(6):e0178626.

RESEARCH ARTICLE

Adverse drug events—Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database

Gianina Scripcaru^{1,2}, Ceu Mateus³, Carla Nunes^{1,4*}

1 Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa; Lisbon, Portugal, **2** Amgen Biofarmaceutica, Lda., Lisbon, Portugal, **3** Health Economics Group Division of Health Research, Lancaster University, Lancaster, United Kingdom, **4** Centro de Investigação em Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa; Lisbon, Portugal

* cnunes@ensp.unl.pt



Abstract

Purpose

The goal of this study was to characterise adverse drug events (ADE), including both adverse drug reaction (ADR) and accidental poisoning by drugs (AP), considering age, gender, length of stay (LOS), number of deaths and year, during the period 2004–2013. Additionally distributions of the ten's most frequent ADR and AP were characterized, considering age-group and gender.

Methods

A retrospective descriptive nationwide study was conducted, based on the hospital discharges database in Portugal from 2004 to 2013, using ICD-9. Events were identified based on the following codes: from E930 to E949.9 and from E850 to E858.9.

Results

A total of 9 320 076 patients were discharged within this period, with 133 688 patients (1.46%) having at least one ADE, 4% of them related with AP. The mean age of these patients was 63.79 years (SD 21.31), 54.50% were female and the mean LOS was 14.05 days (SD 22.19). Patient with AP had a mean age of 41.06 years (SD 34.05), 54.70% were female and LOS was 7.15 days (SD 19.42). We have identified 10.691 deaths that represent 8.00% from the total of patients with an ADE. The patients above 65 years were more affected by ADR and children below 18 were more affected by AP.

Conclusion

In the last decade an increasing trend of ADR were observed and an AP pattern relatively stable. Elderly people and children were the age groups most affected. Antibiotics (in ADR) and benzodiazepine-based tranquilizers (in AP) were the major problems. This is a huge, increasing and challenging problem. Further research, using individual and contextual risk

OPEN ACCESS

Citation: Scripcaru G, Mateus C, Nunes C (2017) Adverse drug events—Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. PLoS ONE 12(6): e0178626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178626>

Editor: Alessandra Marengoni, University of Brescia, ITALY

Received: December 28, 2016

Accepted: May 16, 2017

Published: June 2, 2017

Copyright: © 2017 Scripcaru et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The data underlying this study are the property of Administração Central do Sistema de Saúde, IP (Central Authority for Health Services, I.P., abbreviated as ACSS, I.P.). The authors confirm that interested researchers may apply for access to these data by submitting queries to the following: Parque de Saúde de Lisboa, Edifício 16, Avenida do Brasil, 53 1700-063 Lisboa, Portugal E-mail: geral@acss.min-saude.pt.

Funding: The authors would also like to thank the financial support given by the Fundação para a Ciência e a Tecnologia - Ministério da Ciência,

Tecnologia e Ensino Superior, Portugal, Grant Number: SFRH/BD/79860/2011. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

factors should be developed to understand spatiotemporal variability, promoting tailored interventions, within and across countries.

Introduction

Patient safety and the safe use of medicines are priority issues in modern medicine. Pharmacovigilance activity allows continuous monitoring of medicines by identifying serious consequences and accidental exposure to the drugs as well as identifying the drugs that cause adverse drug reactions and their supervision. Current efforts worldwide are now being developed to reduce morbidity and mortality related to drugs leading to widening the goal of pharmacovigilance including quality analysis, prescribing errors, dispensing and administration of the drugs [1].

The definition of adverse events related with the drugs (ADE) is not a fixed and stable concept in time, reflecting the complexity and manifold settings considered in patient safety and pharmacovigilance [2], and has been recently changed [3]. Therefore, lately and using a more comprehensive approach, the studies of the ADE tend to include both poisoning by drugs (AP) and adverse reaction of drugs (ADR) [4, 5].

Determining the incidence of adverse drug reactions may be difficult, because frequently drugs are not recognized as the cause of symptoms or diseases [6]. Previous studies have shown the rate of ADR in hospital inpatients ranging from 0.8% to 26.1% [7–11]. Also it was found that 1.8% to 12.8% of ADR can lead to hospitalization [12–15]. McDonnell *et al.* in their study showed that 67% of hospitalizations caused by adverse drug reactions were due to inadequate monitoring of the patient [16]. Mortality due to adverse drug reactions is a concern, the mean death rate for this cause can reach 5% for all in hospital in-patients with a drug related problem [17]. Many of the adverse reactions are associated with specific factors related with the patient and/or with the drug. Other factors that contribute to adverse reactions are related with the accuracy of prescribing, dispensing and administration the drugs [18]. The risk factors related with patient include older age, female gender, drugs in therapy and the number of associated comorbidities [19–21].

In a study in Portugal from 2013, Miguel *et al.* stated that ADR rate is 1.26% from all discharges and 97.3% of those occurred during hospitalization, considering the period 2000–2009 [22]. These earlier findings leads us to others imperatives, more comprehensive and updated questions in order to promote the development of health policies with optimal effects on the patient: What kind of ADE is more frequent in Portugal and who is more affected? Is this an increasing problem?

The main goal of this study was to analyse ten-year's time period in Portugal hospitalizations, characterizing the adverse events related with drugs. Global analyses, by type of ADE (ADR and AP), were done considering gender and age: Additionally, specific analyses were focused on ten's most frequent ADR and AP.

Methods

We included in this analyse ADE defined as injuries resulting from the use of prescription and over-the-counter medications for medical intervention, which includes adverse drug reactions and medication error and excludes administration of the wrong medication, intentional overdoses or use of illicit substances, in agreement with the literature [4, 5, 23–25].

Using the Portuguese inpatient database was performed a retrospective nationwide study from 2004 to 2013 analysing patients with ADE by age, gender and the distribution of the ten most frequent ADR and AP by age group and gender. The database aggregates data from each public hospital and was obtained from Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), the Ministry of Health's Central Authority for Health Services. The information is organized in Diagnosis Related Groups (DRG), a classification system of hospitalized patients which groups inpatients clinically coherent and similar from the perspective of consumption of resource, using the International Classification of Diseases– 9th Revision (ICD-9). In Portugal all coders are physicians, who perform a standardized national course and examination. Additionally, this database is frequently evaluated by external auditors, to ensure high quality and to potentially detect and correct errors. This database contains information on anonymized patient identification, episode, and process number and the variables in used were: year, gender, age, discharge LOS, discharge situation, up to 20 diagnoses (principal and 19 secondaries), up to 20 procedure and up to 20 external causes (E codes). Ethics committee approval and informed consent were not required, as data was based on an Official Dataset and was previously anonymized. The unit of analysis is the patient discharged, this means that a patient who is admitted to the hospital multiple times is accounted for each time separately. All outpatient episodes are excluded from the analyses.

Based on literature, following E codes were used from ICD-9 E930 to E949.9 of ADR and E codes from E850 to E858.9 (specifically for AP) [13, 22, 25].

Data were analyzed using SPSS v21 (IBM Corporation) and a statistical significance level of 5%. Statistical analyses, after descriptive analyses, were based in Chi-square or Fisher's test (for categorical variables) and Student's t-test (or Mann-Whitney, depending if continuous variables were normally distributed or not). The variable age was grouped into 9 groups, commonly used in the ADE literature.

Results

There were 9 320 076 patients discharged from hospital between 2004 to 2013, and 133 688 patients present at least one adverse drug event (rate 1.46%), being the majority ADR (128 604, 96%) and accidental poisoning being responsible for 5 084 cases (4%). A total of 1 699 534 (18.24%) patient were admitted to the hospital multiple times, and of this 12 468 (9.33%) are related with ADE. The mean number of different diagnoses codes per inpatient case was 5.1 for ADR and 3.6 for AP."

Table 1 presents the characteristics of the population with ADE (also considering sub-groups) in comparison with all other discharged. In all discharge most are women, the mean age is 48.28 years and we identify 436 353 deaths which represent 4.70% of all episodes. Comparing the patient with ADE with all inpatients, they are older (mean age 62.93) have higher LOS (mean 13.78), higher death rate (8.0%) and lower percentage of women (54.50).

When comparing the discharges with all ADE, ADR and AP all results are statistical significant ($p < 0.001$).

By year the analysis shows a slight increase in the number (and proportion) of all ADE in general, with an increasing pattern in ADR and AP more stable in the period studied. An increase of 70.34% for ADE was observed along the period, with 11 007 events in 2004 and reaching 18 750 in 2013.

By age group, the highest number of ADR was observed in patients with more than 65 years (rate 2.58%) and for AP the most are children below 18 years (rate 0.12%).

In all discharges, the majority (absolute number) were women as well in all in ADE, ADR and AP. All differences presented in this table were statistically significant ($p < 0.001$).

Table 1. Characterization of discharges by ADE, ADR & AP, considering year, age, gender, length of stay and death, 2004–2013.

| | All discharges | ADE (E codes) | | |
|------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | | Total | ADR | AP |
| Total no. | 9 186 388 | 133 688 | 128 604 | 5 084 |
| YEARS | | | | |
| 2004 | 969 892 | 11 007 (1.13%) | 10 442 (1.08%) | 565 (0.06%) |
| 2005 | 930 271 | 9 996(1.07%) | 9 444 (1.02%) | 552 (0.06%) |
| 2006 | 917 632 | 11 464(1.25%) | 10 911 (1.19%) | 553 (0.06%) |
| 2007 | 906 352 | 11 719(1.29%) | 11 217 (1.24%) | 502 (0.06%) |
| 2008 | 930 538 | 11 772(1.27%) | 11 271 (1.21%) | 501 (0.05%) |
| 2009 | 917 830 | 12 881(1.40%) | 12 404 (1.35%) | 477 (0.05%) |
| 2010 | 933 621 | 14 325(1.53%) | 13 773 (1.48%) | 552 (0.06%) |
| 2011 | 892 948 | 14 910(1.67%) | 14 320 (1.60%) | 590 (0.07%) |
| 2012 | 912 222 | 16 864(1.85%) | 16 560 (1.82%) | 304 (0.03%) |
| 2013 | 875 082 | 18 750 (2.14%) | 18 262 (2.09%) | 488 (0.06%) |
| Mean age | 48.28 (27.93 SD) | 62.93 (22.36 SD) | 63.79 (21.31 SD) | 41.06 (34.05 SD) |
| | (CI 48.26–48.30) | (CI 62.81–63.05) | (CI 63.67–63.91) | (CI 40.12–41.99) |
| Age group | | | | |
| 0–18 | 1 645 254 | 9 121 (0.55%) | 7 101 (0.43%) | 2 020 (0.12%) |
| 19–40 | 1 910 377 | 12 030 (0.63%) | 11 476 (0.60%) | 554 (0.03%) |
| 41–65 | 2 411 018 | 36 600 (1.52%) | 35 933 (1.49%) | 667 (0.03%) |
| >65 | 3 219 735 | 75 937 (2.36%) | 74 094 (2.30%) | 1 843 (0.06%) |
| Gender | | | | |
| M | 4 107 000 (44.70%) | 60 783 (1.48%) | 58 478 (1.42%) | 2 305 (0.06%) |
| F | 5 079 252 (55.30%) | 72 905 (1.44%) | 70 126 (1.38%) | 2 779 (0.05%) |
| Mean LOS (days) | 7.04 (24.22 SD) | 13.78 (22.13 SD) | 14.05 (22.19 SD) | 7.15 (19.42 SD) |
| | (CI 7.03–7.06) | (CI 13.67–13.90) | CI 13.93–14.17) | (CI 6.61–7.68) |
| Death | 436 353 (4.70% ¹) | 10 691 (8.0% ²) | 10 463 (8.10% ³) | 228 (4.50% ⁴) |

¹Percent of all inpatients

²Percent of all ADE

³Percent of all ADR

⁴Percent of all accidental poisonings; LOS–Length of stay; SD- Standard Deviation; CI– 95% confidence interval. Note: Some missing were observed (136 in gender and 4 in age)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178626.t001>

Tables 2 and 3 illustrate the distribution of the ten most frequent drug classes associated with ADR and AP by gender and age class. This ten ADEs represents more than 80% of all ADR and AP in each group. Patients over 65 are the most affected by ADR to anticoagulants and the others age groups are mainly affected by ADR to antineoplastic and immunosuppressive drugs. For AP the children below 18 are the principal affected and the most frequent drugs responsible for AP are benzodiazepine-based tranquilizers (E853.2). Overall, in ADR subgroup the women are predominant, as expected considering the percentage of women in all ADR (55% of women). Although in one case we find a similar distribution between men and women (E933.1). For AP in three cases (E858.1, E850.2, E850.4) we find more men than women.

For ADR cause by antineoplastic and immunosuppressive drugs (E933.1) and specified antibiotics (E930.8) the distribution is approximately identical between men and women, while for ADR cause by cardiotonic glycosides (E942.1) the difference between genders is important, with more than 70% of women in this category.

Table 2. Distribution of ten most frequent ADR by gender, 2004–2013.

| | E933.1 | E934.2 | E932.3 | E942.1 | E932.0 | E930.8 | E942.0 | E944.4 | E939.4 | E935.6 |
|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| AGE CLASS | | | | | | | | | | |
| 0–18 | 6592 (16.52%) | 44 (0.26%) | 72 (0.57%) | 12 (0.14%) | 219 (2.89%) | 324 (4.76%) | 20 (0.34%) | 6 (0.13%) | 73 (2.03%) | 59 (2.11%) |
| 19–40 | 5714 (14.32%) | 295 (1.77%) | 204 (1.61%) | 16 (0.19%) | 564 (7.44%) | 962 (14.14%) | 49 (0.84%) | 65 (1.46%) | 158 (4.40%) | 236 (8.44%) |
| 41–65 | 17222 (43.16%) | 2849 (17.12%) | 1830 (14.49%) | 371 (4.46%) | 2768 (36.51%) | 2071 (30.44%) | 830 (14.23%) | 643 (14.42%) | 604 (16.82%) | 810 (28.96%) |
| >65 | 10373 (26.00%) | 13455 (80.84%) | 10527 (83.33%) | 7921 (95.20%) | 4030 (53.16%) | 3447 (50.66%) | 4933 (84.59%) | 3744 (83.98%) | 2757 (76.75%) | 1692 (60.49%) |
| GENDER | | | | | | | | | | |
| M | 20 304 (50.89%) | 7 641 (45.91%) | 5 021 (39.68%) | 2 289 (27.51%) | 3 421 (45.13%) | 3 352 (49.27%) | 2 625 (44.97%) | 1 732 (38.85%) | 1 249 (34.77%) | 1 323 (47.30%) |
| F | 19 597 (49.11%) | 9 002 (54.09%) | 7 612 (60.32%) | 6 031 (72.49%) | 4 160 (54.87%) | 3 452 (50.73%) | 3 212 (55.03%) | 2 726 (61.15%) | 2 343 (65.23%) | 1 474 (52.70%) |
| TOTAL | 39 901 (100%) | 16 643 (100%) | 12 633 (100%) | 8 320 (100%) | 7 581 (100%) | 6 804 (100%) | 5 837 (100%) | 4 458 (100%) | 3 592 (100%) | 2 797 (100%) |

Note: E933.1 Antineoplastic and immunosuppressive drugs; E934.2 Anticoagulants; E932.3 Insulins and antidiabetic agents; E942.1 Cardiotonic glycosides; E932.0 Adrenal cortical steroids; E930.8 Other specified antibiotics; E942.0 Cardiac rhythm regulators; E944.4 Diuretics; E939.4 Benzodiazepines; E935.6 Antirheumatics.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178626.t002>

We find similar distribution between genders in AP caused by agents primarily affecting the cardiovascular system (E858.3) and anticonvulsant and anti-parkinsonism drugs (E855.0) and hormones and synthetic substitutes (E858.0). While in AP caused by benzodiazepine-based tranquilizers (E853.2) more than 60% are women, in AP caused by opiates and related narcotics (E850.2) and aromatic analgesics (E850.4) more than 60% are men.

Table 3. Distribution of ten most frequently AP by gender, 2004–2013.

| | E853.2 | E858.3 | E858.2 | E855.0 | E858.1 | E858.0 | E850.2 | E854.0 | E850.4 | E853.8 |
|------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| AGE CLASS | | | | | | | | | | |
| 0–18 | 569 (37.21%) | 85 (14.81%) | 31 (6.83%) | 116 (42.18%) | 227 (84.39%) | 46 (20.26%) | 33 (15.42%) | 122 (59.22%) | 136 (70.47%) | 121 (66.85%) |
| 19–40 | 77 (5.04%) | 1 (0.17%) | 10 (2.20%) | 33 (12.00%) | 7 (2.60%) | 14 (6.17%) | 88 (41.12%) | 12 (5.83%) | 30 (14.54%) | 4 (2.21%) |
| 41–65 | 195 (12.75%) | 25 (4.36%) | 66 (14.54%) | 62 (22.55%) | 16 (5.95%) | 32 (14.10%) | 48 (22.43%) | 30 (14.56%) | 17 (8.81%) | 19 (10.50%) |
| >65 | 688 (45.00%) | 463 (80.66%) | 347 (76.43%) | 64 (23.27%) | 19 (7.06%) | 135 (59.47%) | 45 (21.03%) | 42 (20.39%) | 10 (5.18%) | 37 (20.44%) |
| GENDER | | | | | | | | | | |
| M | 538 (35.01%) | 381 (48.69%) | 208 (45.89%) | 135 (48.75%) | 14232 (53.33%) | 109 (48.40%) | 135 (61.11%) | 92 (43.52%) | 82 (59.55%) | 80 (43.39%) |
| | 991 (64.99%) | 193 (51.31%) | 246 (54.11%) | 140 (51.25%) | 127 (46.67%) | 118 (51.60%) | 79 (38.89%) | 114 (56.48%) | 111 (40.25%) | 101 (56.61%) |
| TOTAL | 1529 (100%) | 574 (100%) | 454 (100%) | 275 (100%) | 269 (100%) | 227 (100%) | 214 (100%) | 206 (100%) | 193 (100%) | 181 (100%) |

Note: Acc. poisn. by E853.2 benzodiazepine-based tranquilizers; E858.3 agents primarily affecting cardiovascular system; E858.2 agents primarily affecting blood constituents; E855.0 anticonvulsant and anti-parkinsonism drugs; E858.1 primarily systemic agents; E858.0 hormones and synthetic substitutes; E850.2 other opiates and related narcotics; E854.0 antidepressants; E850.4 aromatic analgesics, not elsewhere classified; E853.8 other specified tranquilizers

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178626.t003>

Discussion

The goal of this study was to analyze the ADE in Portugal using the hospital discharges database from 2004 to 2013. As far as we know, this was the first study in Portugal that have identified the most frequent ADEs, including ADR and AP, and considering age, gender, LOS and death. A total of 133 688 ADE was found, being 128 604 ADR (96%). There was an increase in the number of ADE from 11 007 in 2004 to 18 750 in 2013 (global rate 1.46%). In Europe, studies using administrative databases have shown that the rate of adverse drug reactions are between 0.8% - 1.83% [11, 13, 26]. The systematic review of Cano et al about the ADE in hospitals found that the proportion of patients with ADEs ranged from 2.15% to 19.2% in Europe [27]. These results are in line with the systematic review of Miguel et al, with a mean of 16.88% of ADR in hospitalized patients [28]. Studies based on administrative database methodology usually present higher rates of ADEs comparing with spontaneous reporting, however lower when comparing with prospective monitoring and intensive monitoring.

It is well established that pharmacokinetics and pharmacodynamics behavior of drugs is influenced by multiple factors, such as factors related to the patient's pathology and diseases, physiological factors, age, gender, administration of other medicines and lifestyle. [19–21]. Additionally, the variety of these results can be explained by the fact that they have used different definitions and methods for identifying adverse drug events (E code and other validation codes).

Considering age, results have shown that patients over 65 years were more affected by ADE in general. ADR followed the same distribution of ADE, with high number of ADR in older patients. Nevertheless AP were more frequently in children until age 18 (with approximately 40% of all AP).

Routledge *et al.* indicate that babies and elderly patients are prone to develop adverse reactions due to pharmacokinetic processes. First due to incomplete maturation of systems that participate in these processes or an incomplete evaluated capacity to metabolize the drugs, and second, because of changes that occur with age [29, 30].

In children, our study shows that antibiotics are the principal drug class responsible for ADR and benzodiazepine for AP. About the risk of ADR in childrens, a systemic review of Smyth, R. M. *et al.* found that anti-infectives and anti-epileptics are in the most frequently drugs involved in the occurrence of that kind of events [31].

We have identified elderly patients as the most affected group by ADR and the second most affected by AP. Many factors can be associated with ADRs in elderly, although the polypharmacy and comorbidities are the most identified in literature [32–39]. Other factors like, drug interaction [40] pharmacokinetic changes [41], overdoses, use of inappropriate drugs, improper administration, inadequate monitoring in administration period, unmanaged dose, mistaken frequency or known allergy and no preventive therapy were also identified as possible factors [42–45].

With exception to E933.1 –ADR to antineoplastic and immunosuppressive drugs, with the highest rate in age class from 41 to 65, all other ADR are more frequent in patients up to 66 years. Beside E-933.1, we identified the E934.2 –ADR to anticoagulants, E933.1 –ADR to antineoplastic and immunosuppressive drugs, E934.2 –ADR to anticoagulants and E932.3 –ADR to insulins and antidiabetic agents as the principals responsible for ADR in patient up to 66. Our results are consistent with those presented in other studies that have identified antibiotics, cardiovascular drugs, antidiabetic agents and insulin, non-steroidal anti-inflammatory drugs and psychotropic drugs as risk factors for ADR in elderly populations. [12, 33, 37, 46, 47].

In absolute terms we found more women with ADE than men (the women are more hospitalized) but the rate of ADE is higher in men (1.48%) than in women (1.44%). Similar situation

is verified for the ADR (rate 1.42% for men vs 1.38% for women) and for AP (rate 0.06% for men vs 0.05% for women). These results are not in agreement with published results [14, 48], but Miguel *et al.* in their study found a similar result for the period 2000–2009 for Portugal [22].

Based on a systematic review, LOS results have shown an excess in the group of ADE, an expected situation, but with a higher difference between the subgroup of patient with ADR comparing with the LOS of patients hospitalized for other reason [49]. Specifically in case of ADR, our result show an increase of LOS, from 13.70 to 14.05 days, when comparing with the similar study release in Portugal [22]. However, the mortality rate in patient with ADE is higher compared with the patient without ADE. Our results show that 8% of ADE had a fatal outcome that represents 0.11% of all discharges. These results are consistent with those obtained by Pirmohamed *et al.* (0.15%) in England [14] and Carrasco-Garrido *et al.* (0.1%) in Spain. However this rate is lower than obtained by Lazarou (0.31%) in meta-analyses [50].

We recognize the limitations in our study: first the incomplete information or potential errors in filling out in the hospital database. Second, possible non-identifications of the ADE by the doctors can be problematic. The relatively low reported frequency of ADEs rate can be related also with underreporting [51] or “coding creep”, once in Portugal the coding databases are used for reimbursement [52]. Several studies broadcast the big problems of underreporting of ADEs [51, 53], and educational programs were implemented to intensify ADR reporting all over the Europe [54–58]. More detailed studies must be done in order to evaluate this specific issue.

Dormann *et al.* and Azaz-Livshits *et al.* demonstrated that 57% of ADR weren't recognized before the hospital admission and 47.5% during the discharges [6, 59]. In this analyze we assumed the homogeneity in codification over the years. If this situation is not verified, this bias can affects study results. In a hospital setting and in a nationwide scope, this study have identified the ten most frequent ADE, considering independently ADR and AP, correspondent risk groups (age and gender) and temporal evolution. This new knowledge sustains that this is an increasing problem, and can support the development of new tailored mechanisms (interventions or protocols), for each type of ADE and risk group, in order to minimize these adverse events and consequences (namely death and financial issues associated with hospitalizations).

Conclusion

The number of ADE is increasing in last decade in Portugal, with the subgroup of AP more stable. The elderly people and the children are the age groups most affected. The most frequently ADR in Portugal are related with antineoplastic and immunosuppressive drugs and the most frequent AP are related with benzodiazepine-based tranquilizers. The impact of ADE is huge and presents an increasing pattern. Future research using other individual (comorbidities, concomitant medication, life style or genetic predisposition) and contextual risk factors (possible regional variability related with health services) can be helpful to explain this spatio-temporal variability in order to promote local tailored and updated actions of prevention.

Acknowledgments

The authors would like to thank to the Central Authority for Health Services, I.P., abbreviated as ACSS, I.P for providing access to the data. The authors would also like to thank the financial support given by the Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) (SFRH/BD/79860/2011).

Author Contributions

Conceptualization: GS CN.

Data curation: GS CM.

Formal analysis: GS CN.

Funding acquisition: GS.

Investigation: GS.

Methodology: GS.

Project administration: CN.

Resources: CN.

Software: CN.

Supervision: CN.

Validation: GS CM CN.

Visualization: GS CN.

Writing – original draft: GS CM CN.

Writing – review & editing: GS CM CN.

References

1. Organization WH. Pharmacovigilance Toolkit [cited 2015 31 July]. Available from: <http://pvtoolkit.org/pv-toolkit-2/#tab-id-2>
2. Pintor-Marmol A, Baena MI, Fajardo PC, Sabater-Hernandez D, Saez-Benito L, Garcia-Cardenas MV, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012; 21(8):799–809. Epub 2012/06/09. <https://doi.org/10.1002/pds.3296> PMID: [22678709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22678709/)
3. Código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. DIRECTIVA 2010/84/UE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO [Internet]. 2010 [cited 2013 15 October]: [74–99 pp.]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf.
4. Hougland P, Nebeker J, Pickard S, Van Tuinen M, Masheter C, Elder S, et al. Using ICD-9-CM Codes in Hospital Claims Data to Detect Adverse Events in Patient Safety Surveillance. In: Henriksen K, Battles JB, Keyes MA, Grady ML, editors. *Advances in Patient Safety: New Directions and Alternative Approaches (Vol 1: Assessment)*. Advances in Patient Safety. Rockville (MD)2008.
5. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC health services research*. 2014; 14:125. PubMed Central PMCID: [PMC3984698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3984698/). <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-125> PMID: [24620750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24620750/)
6. Azaz-Livshits T, Levy M, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. *British journal of clinical pharmacology*. 1998; 45(3):309–14. Epub 2000/07/15. PubMed Central PMCID: [PMC1873377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC1873377/). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00685.x> PMID: [10896407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10896407/)
7. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *Jama*. 1991; 266(20):2847–51. PMID: [1942452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1942452/)
8. Hallas J, Harvald B, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, et al. Drug related hospital admissions. Results from an intervention program. *European journal of clinical pharmacology*. 1993; 45(3):199–203. Epub 1993/01/01. PMID: [8276041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8276041/)
9. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *European journal of clinical pharmacology*. 2000; 56(2):181–6. Epub 2000/07/06. PMID: [10877014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10877014/)

10. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2006; 31(4):335–41. Epub 2006/08/03. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00744.x> PMID: 16882102
11. Salmeron-Garcia A, Cabeza Barrera J, Vergara Pavon MJ, Roman Marquez E, Cortes de Miguel S, Vallejo-Rodriguez I, et al. Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. *Pharmacy world & science: PWS*. 2010; 32(3):322–8. Epub 2010/03/10.
12. Wijman CA, Beijer IS, van Dijk GW, Wijman MJ, van Gijn J. [Hypertensive encephalopathy: does not only occur at high blood pressure]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2002; 146(21):969–73. Epub 2002/06/13. PMID: 12058626
13. van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug safety*. 2006; 29(2):161–8. PMID: 16454543
14. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*. 2004; 329(7456):15–9. PubMed Central PMCID: PMC443443. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15> PMID: 15231615
15. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres. Bmj*. 2000; 320(7241):1036. PubMed Central PMCID: PMC27343. PMID: 10764362
16. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *The Annals of pharmacotherapy*. 2002; 36(9):1331–6. Epub 2002/08/28. <https://doi.org/10.1345/aph.1A333> PMID: 12196047
17. Tisdale JE, Miller DA, Pharmacists ASoH-S. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. *American Society of Health-System Pharmacists*; 2010. p. 14–22.
18. Mackichan JJ, Lee WLM. Factors Contributing to Drug-Induced Diseases. In: Tisdale JE, Miller DA, Pharmacists ASoH-S, editors. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management: American Society of Health-System Pharmacists*; 2010. p. 23–30.
19. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005; 39(7–8):1161–8. Epub 2005/05/18. <https://doi.org/10.1345/aph.1E642> PMID: 15897265
20. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Archives of internal medicine*. 1999; 159(21):2553–60. Epub 1999/11/26. PMID: 10573045
21. van den Bernt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharmacy world & science: PWS*. 2000; 22(2):62–6. Epub 2000/06/13.
22. Miguel A, Bernardo M, Freitas A, Lopes F, Azevedo L, Pereira AC. Detection of adverse drug reactions using hospital databases—a nationwide study in Portugal. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2013; 22(8):907–13. <https://doi.org/10.1002/pds.3468> PMID: 23761351
23. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010; 19(9):901–10. Epub 2010/07/14. PubMed Central PMCID: PMC2932855. <https://doi.org/10.1002/pds.1984> PMID: 20623513
24. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Annals of internal medicine*. 2004; 140(10):795–801. Epub 2004/05/19. PMID: 15148066
25. Burgess CL, Holman CD, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981–2002. *The Medical journal of Australia*. 2005; 182(6):267–70. Epub 2005/03/22. PMID: 15777140
26. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999–2009. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2010; 103(6):239–50. PubMed Central PMCID: PMC2878823. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.100113> PMID: 20513902
27. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cadernos de Saúde Pública*. 2009; 25:S360–S72. PMID: 20027385
28. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012; 21(11):1139–54. <https://doi.org/10.1002/pds.3309> PMID: 22761169
29. Routledge P. Adverse Drug Reactions and Interactions: Mechanisms, Risk factors, Detection, Management and Prevention. In: Stephens DB, Talbot J, Waller P, editors. *Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions*. England: Wiley; 2004. p. 91–125.

49. Jolivot PA, Hindlet P, Pichereau C, Fernandez C, Maury E, Guidet B, et al. A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *Crit Care*. 2014; 18(6):643. Epub 2014/12/23. PubMed Central PMCID: PMC4422001. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0643-5> PMID: [25529263](#)
50. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*. 1998; 279(15):1200–5. PMID: [9555760](#)
51. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug safety*. 2006; 29(5):385–96. Epub 2006/05/13. PMID: [16689555](#)
52. Seiber EE. Physician code creep: evidence in Medicaid and State Employee Health Insurance billing. *Health care financing review*. 2007; 28(4):83–93. PubMed Central PMCID: PMC4195000. PMID: [17722753](#)
53. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernandez-Diaz S, Lasheras B. Factors that influence under-reporting of suspected adverse drug reactions among community pharmacists in a Spanish region. *Drug safety*. 2007; 30(11):1073–82. Epub 2007/11/02. PMID: [17973543](#)
54. Goldstein LH, Berlin M, Saliba W, Elias M, Berkovitch M. Founding an adverse drug reaction (ADR) network: a method for improving doctors spontaneous ADR reporting in a general hospital. *Journal of clinical pharmacology*. 2013; 53(11):1220–5. <https://doi.org/10.1002/jcph.149> PMID: [23852627](#)
55. Herdeiro MT, Ribeiro-Vaz I, Ferreira M, Polonia J, Falcao A, Figueiras A. Workshop- and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting: a cluster-randomized trial in Portugal. *Drug safety*. 2012; 35(8):655–65. Epub 2012/07/14. <https://doi.org/10.2165/11599750-000000000-00000> PMID: [22788235](#)
56. Perez Garcia M, Figueras A. The lack of knowledge about the voluntary reporting system of adverse drug reactions as a major cause of underreporting: direct survey among health professionals. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011; 20(12):1295–302. Epub 2011/07/28. <https://doi.org/10.1002/pds.2193> PMID: [21793098](#)
57. Griffith R. Nurses must report adverse drug reactions. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*. 2013; 22(8):484–5. Epub 2013/08/03.
58. Adams SA. Using patient-reported experiences for pharmacovigilance? *Studies in health technology and informatics*. 2013; 194:63–8. Epub 2013/08/15. PMID: [23941932](#)
59. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission: dimensions and consequences of a dilemma. *Drug safety*. 2003; 26(5):353–62. Epub 2003/03/26. PMID: [12650635](#)

5.3. Análise da distribuição espaço-temporal dos eventos adversos em Portugal Continental de 2004 a 2013, por município

Scripcaru G, Mateus C, Nunes C. **A decade of adverse drug events in Portuguese hospitals: space-time clustering and spatial variation in temporal trends.** BMC Pharmacology and Toxicology. 2017;18(1):34

RESEARCH ARTICLE

Open Access



A decade of adverse drug events in Portuguese hospitals: space-time clustering and spatial variation in temporal trends

Gianina Scripcaru^{1,2}, Ceu Mateus³ and Carla Nunes^{1,4*}**Abstract**

Background: The aim of this study is to identify the distribution by municipalities of adverse drug events (ADE) in Portugal, including adverse drug reactions (ADR) and accidental poisoning by drugs (AP), on municipality/years ADE rate clustering. Also we identify areas with different trends in time.

Methods: We used a national dataset of public hospital discharges in Continental Portugal from 2004 to 2013. Events were identified based on codes: from E930 to E949.9 (ADR) and from E850 to E858.9 (AP). Space-time clustering and spatial variation in temporal trends methods were applied in three different time-periods: globally, by year and grouped in 2 classes (periods of 5 years).

Results: A total of 9,320,076 patients were discharged within this period, with 133,688 patients (1.46%) having at least one ADE, 4% of them related with AP. Critical space-time identified clusters ($p < 0.001$) were the municipalities from Lisbon metropolitan area and Centro region area. The global rate increased at a 7.8% mean annual percentage change, with high space-time heterogeneity and variation in time trends clusters ($p < 0.001$). For whole period, 2004–2013, all clusters presented increasing trends. However when analyzed by period of 5 years we identified two clusters with decreasing trends in time in 2004–2008.

Conclusion: The impact of ADE is huge, with widely variations within country and in time, and represents an increasing challenge. Future research using individual and contextual risk factors are urgently needed to understand this spatiotemporal variability in order to promote local tailored and updated actions of prevention.

Keywords: Adverse drug events, Hospitals, Space-time, Epidemiology

Background

The use of the drugs, in addition to the benefit brought, may include some risks, is that at some point the patient may suffer an iatrogenic process, which can cause injuries with different levels of severity, potentially requiring patient hospitalization [1].

In the last decade organizational structures of pharmacovigilance have been continuously improved, with a closer supervision of the drugs over a long period of time including after the approval of commercialization. Pharmacovigilance is a key element of effective activity

with the drugs, the medical practice and public health programs [2].

Studies have estimated a varied percentage of incidences of adverse events related with the drugs leading to hospitalization ranges from 2.4% to 6.5% of all hospitalizations in Western European countries [3–6]. Regarding the elderly, this percentage is higher, ranging between 3.4% and 16.6% [3, 4]. The percentage of patients with one or more adverse drug events during hospitalization varies between 1.8% and 19.2%, resulting in increased hospitalization time and thus the costs [7, 8]. In Lagnaoui et al., the incidence rate for in-hospital adverse drug reactions was 10.1 per 1000 patient-days [9]. Geographic epidemiology studies can help to detect regions with rising incidences of adverse drug events and differences in drug utilization [10].

* Correspondence: cnunes@ensp.unl.pt

¹Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Av Padre Cruz, 1600-560 Lisbon, Portugal

²Centro de Investigação em Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

In literature review of Patel and Peter in 2002 regarding the visits to the emergency department, it was estimated that 28% of these were due to adverse drug events, of which 24% required hospitalization, and 70–80% were avoidable adverse events [11, 12].

Geographical information systems and spatial analysis provide important tools for disease control, where the place can be considered as proxy for the interaction between genetic factors, lifestyle and environment [13, 14]. Spatial autocorrelation statistics provide useful information about the spatial arrangement of data in a map and the correlation or dependency rates for geographically close areas with application in several sciences such as criminology, ecology, public health [15–18]. Spatial scan statistics [15] is one of the most used methods, identifying potential clusters by drawing circles of different sizes over the area of study and compare the risk of disease inside and outside of each circle [18]. Advances in methodology of spatial epidemiology create opportunities for researcher to improve reporting of disease at national or regional scale, even in small areas, although this studies are susceptible to confusing results related with small numbers [19]. Two methodological methods were applied in this study, space–time clustering and spatial variation in temporal trends, enabling the identification of areas where major problems and areas with temporal trends different from the rest of the country. The use of these two methods is a very powerful tool to improve knowledge in public health.

The study objectives are to identify spatiotemporal municipality-years incidence rate high clusters of adverse drug events (ADE) based on the hospital discharges dataset in Portugal from 2004 to 2013 and find spatial clusters of incidence with different trends in the same period. This study aims to contribute to public health management focused on adverse drug events and as we know, is the first nationwide study using this methodology.

Methods

Using the Portuguese hospital inpatient discharges dataset from 2004 to 2013 a retrospective observational nationwide study was using the International Classification of Diseases (ICD-9). In the analysis were included patients with ADE by geographical area being the geographical unit “municipality” - in mainland Portugal ($n = 278$).

The dataset has patients' anonymized information and the variables used were: year, sex, age, length of stay, discharge status (home, transferred, dead, and so on), hospital's region (of five Regional Health Administrations – RHA) and external causes (E codes). All day episodes were excluded from the analyses. ADE were defined as injuries resulting from the use of prescription and over-the-counter medications for medical intervention, which

includes adverse drug reactions and medication error and excludes administration of the wrong medication, intentional overdoses or use of illicit substances, in agreement with the literature [20–24].

Based on literature, the following E codes were used from ICD-9: E930 to E949.9 of ADR and E codes from E850 to E858.9 (specifically for AP) [24–26].

The unit of analysis is annual rate of adverse drug events per 10 000 hospitalizations between 2004 and 2013. Patient admitted multiple times in hospital are accounted for each time separately. For the rate's numerator were considered annual discharges with adverse drug events by patients' municipalities. The denominator were taken all annual discharges by year in ten-year' time period.

As a first approach a descriptive analysis was performed, followed by two clustering methods. First we use the classical space-time clustering to identify high incidence areas, followed by the analysis of the spatial variation in temporal trends. For this, a retrospective space-time analysis using a Poisson distribution for identification of the elevated disease risk within a cluster, using SaTScan Software [27], was done. Cluster analysis can detect and identify geographic areas that have significant differences in risk, regardless of their size. SaTScan software, based in Kulldorff's statistical methodology, uses the spatial scan and is routinely used in public health [17, 27–29].

A first clustering analysis was conducted for the whole period from 2004 up to 2013. After, based on the obtained results, this period was split in two smaller periods, 2004–2008 and 2009–2013, to evaluate the consistency of clusters found and respective trends. Data were analyzed using a statistical significance level of 5%.

The results were mapped using the Epi Info software [30].

Results

Table 1 illustrates the distribution of patient discharges (all, ADE and subgroups), globally and by year. The analysis shows a slight increase in the number of all ADE in general, with an increase in ADR since 2005, although the AP are more stable in evolution in the period studied. An increase of 70% for ADE was observed during the period, with 11,007 events in 2004 and reaching 18,750 in 2013.

Descriptive statistics are presented in Table 2, by year and globally, and also identifying the municipalities with highest ADE rates.

The municipality with the highest ADE rate changed every year. In most of the years (8 out of 10) the minimum rate was zero, with a proportion of municipalities with rate zero between 0.3 and 4.6%. Moreover the higher rates of ADE are concentrated in two country regions, Alentejo (58 municipalities) and Centro (78 municipalities), being these two profiles associated with small discharges numbers.

Table 1 Distribution of ADR & AP by year and globally

| Year | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | Total |
|-------------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| ADR N (%) | 10 442 (94.9%) | 9 444 (94.5%) | 10 911 (95.2%) | 11 217 (95.7%) | 11 271 (95.7%) | 12 404 (96.3%) | 13 773 (96.1%) | 14 320 (96%) | 16 560 (98.2%) | 18 262 (97.4%) | 128 604 (96.2%) |
| AP N (%) | 565 (5.1%) | 552 (5.5%) | 553 (4.8%) | 502 (4.3%) | 501 (4.3%) | 477 (3.7%) | 552 (3.8%) | 590 (3.9%) | 304 (1.8%) | 488 (2.6%) | 5 084 (3.8%) |
| Total ADE N (%) | 11 007 (100%) | 9 996 (100%) | 11 464 (100%) | 11 719 (100%) | 11 772 (100%) | 12 881 (100%) | 14 325 (100%) | 14 910 (100%) | 16 864 (100%) | 18 750 (100%) | 133 688 (100%) |
| % ADE in all discharges | 1.1% | 1.1% | 1.3% | 1.3% | 1.3% | 1.4% | 1.5% | 1.7% | 1.9% | 2.1% | 1.5% |

Figure 1 presents the space-time clusters of higher rates of ADE in Portugal, in three periods: 2004–2013, 2004–2008 and 2009–2013.

Table 3 presents the characteristics of critical areas (identified clusters), considering the overall period (2004–2013) and the two half periods (2004–2008; 2009–2013). This split was based on 2004–2013 results.

Table 4 shows the result for the spatial variation in temporal trends of ADE rates for the three time periods being studied (2004–2013; 2004–2008; 2009–2013). Additionally Figs. 2 present the incidence rate trends and spatial distribution of the identified clusters for the same three studied time-periods.

Discussion

To our knowledge this is the first space-time study aiming to understand the phenomena of adverse drug events at national level in Portugal. This analysis contributes with two important results: 1) the variability in space and time within the country and 2) increasing rate of ADE for the whole time period with all significant clusters increasing above the national mean.

In 2004–2013 period, we have identified an increase proportion of ADE in all discharges (1,1% in 2004 and 2,1% in 2013). Also in this period a slight increase in the number of overall hospitalizations was observed. Many of

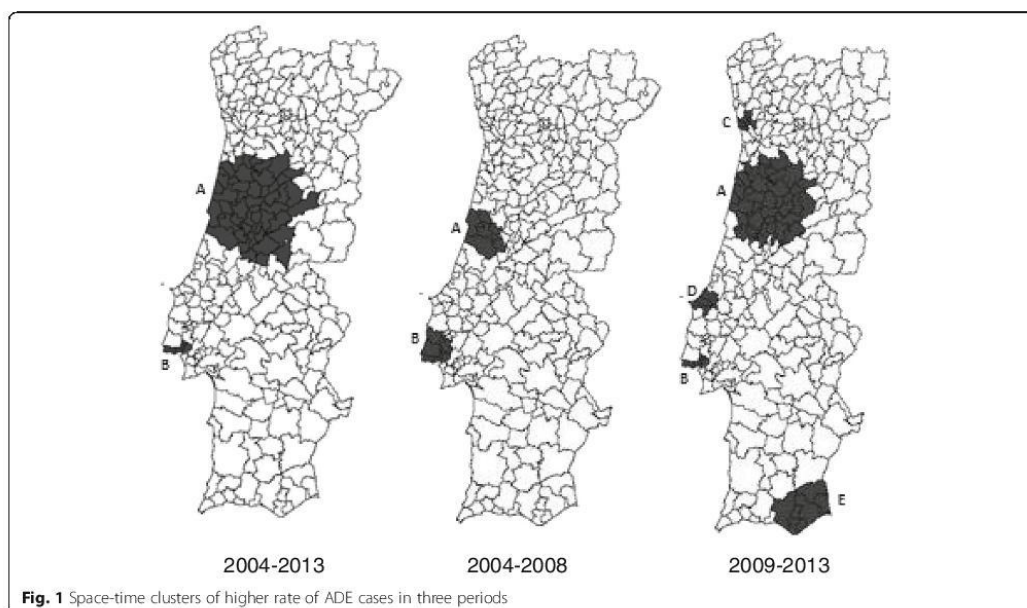
the side effects are associated with specific factors related with the patient and/or with the drug. The evolution of the treatments alternatives being used (with more and stronger drugs available on the market) and increase in average life expectancy can be considered as principal reasons for ADE. Other factors that contribute to adverse reactions are related with the accuracy of the prescribing, dispensing and administration of the drugs [31]. Risk factors related with patients include older age, female sex, drugs in therapy and the number of associated comorbidities [32–34]. Determining the incidence of adverse drug reactions may be difficult, because frequently drugs are not recognized as the cause of symptoms or diseases [35]. Not all studies accurately disentangle ADE leading to hospitalization and hospital-acquired ADE what becomes a confounder in the results obtained.

When space-time clustering was applied to the whole period 2004–2013, the municipalities from Lisbon metropolitan area (clusters 1) were identified as critical in the 2009–2013 period and Centro region area (cluster 2) was identified as critical in time frame 2010–2013. Using the same analysis for the two sub-periods, with a cut-off point in 2008/2009, similar critical areas were identified in the 2004–2008 period for the years 2006–2007 in the Lisbon metropolitan area (cluster 3) and in years 2007–2008 for the Centro Region (cluster 4). For the second period

Table 2 Description of ADE rates in the 278 municipalities of continental Portugal, globally and yearly

| Year | Maximum (Municipality, No. of cases) | Minimum (No. of Municipality, %) | Mean | Median | S.D. |
|--------|--|----------------------------------|-------|--------|------|
| 2004 | 227.9 (Lisboa, 1402) | 0 (4; 1.4) | 92.9 | 89.1 | 52.1 |
| 2005 | 285.7 (Mertola, 2) ^a | 0 (6; 2.2) | 95.4 | 87.4 | 56.9 |
| 2006 | 355.8 (Lagoa, 10) | 0 (10; 3.5) | 106.9 | 99.5 | 65.3 |
| 2007 | 735.2 (Castro Verde, 5) ^a | 0 (13; 4.6) | 108.5 | 101.1 | 88.7 |
| 2008 | 510.2 (Vidigueira, 5) ^a | 0 (5; 1.8) | 111.2 | 104.4 | 67.7 |
| 2009 | 592.5 (Ferreira do Alentejo, 8) ^a | 0 (5; 1.8) | 131.3 | 122 | 70.9 |
| 2010 | 349.1 (Sardoal, 14) ^b | 9.2 (1; 0.3) | 136.5 | 130.5 | 60.4 |
| 2011 | 353.9 (Penedono, 8) | 18.8 (1; 0.3) | 147.1 | 145.3 | 66.3 |
| 2012 | 429.7 (Vouzela, 41) ^b | 0 (1; 0.3) | 168.5 | 162.1 | 66.1 |
| 2013 | 501.6 (Penalva do Castelo, 45) ^b | 0 (1; 0.3) | 209 | 198.2 | 83.6 |
| GLOBAL | 268.2 (Oeiras, 3791) | 31.1 (1; 0.3) | 127.5 | 126.2 | 42.9 |

^aMunicipalities from Alentejo Region; ^bMunicipalities from Centro Region



(2009–2013), we further identified three clusters besides the ones already known. These three clusters are located in the Oporto metropolitan area, Algarve Region and Centro Region. All the clusters in this period are considered as critical for the years 2012 and 2013.

Previous studies have shown the rate of ADR in hospital inpatients ranging from 0.8% to 26.1% [7–9, 36, 37]. Studies using administrative datasets have shown rates of ADR between 0.8% and 1.8% in Europe [26, 37, 38]. The differences in the results observed can be due to differences in the accuracy of data reporting in the datasets used or to the definition of the ADR.

A large number of studies points towards an increasing trend of ADR over time [38–40]. In our study the spatial variation in temporal trends of ADE

the mean annual percentage change in the rate was 7.8% for the period 2004–2013, 3.7% for 2004–2008 and 11.2% for 2009–2013. During 2004–2013 six significant clusters were identified and all of them present increasing trends for the ADE' rate. Clusters II, IV and VI showed a slower increase in the mean annual trend (3.8%, 4.8% and 1.4%) when compared against the country global mean annual trend (7.8%). The mean annual trend for the remaining clusters increased faster than the country mean.

In the period 2004–2008 seven clusters with significant variations were identified. Only two clusters with decreasing trends were found, clusters IX and XI with rates of -2.9% and -2.2%, respectively. In this period cluster VIII showed an accelerated increase with a rate

Table 3 Space-time clusters with higher rate of ADE in three time periods (2004–2013, 2004–2008 and 2009–2013) ($p < 0.001$)

| Time period | Clusters | No. Of municipalities | Time frame | Observed/expected ratio |
|-------------|----------|-----------------------|------------|-------------------------|
| 2004–2013 | A | 48 | 2010–2013 | 1.36 |
| | B | 5 | 2009–2013 | 1.75 |
| 2004–2008 | A | 8 | 2007–2008 | 1.43 |
| | B | 6 | 2006–2007 | 1.75 |
| 2009–2013 | A | 39 | 2012–2013 | 1.33 |
| | B | 5 | 2012–2013 | 1.61 |
| | C | 5 | 2012–2013 | 1.62 |
| | D | 4 | 2012–2013 | 1.60 |
| | E | 8 | 2012–2013 | 1.58 |

Table 4 Space clusters of temporal trends of ADE incidence rate found in 2004–2013, 2004–2008 and 2009–2013. Positive and negative percentages correspond to increasing or decreasing trends, respectively

| Time-period a-b global trend (%) | Clusters ($p < 0,05$) | No. of cases in a-b (no. of municipalities) | Trends (%) | ADE rate $\times 10^{-4}$ in period a | ADE rate $\times 10^{-4}$ in period b |
|----------------------------------|-------------------------|---|-------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 2004–2013 (7,83%) | I | 16403 (44) | 14,8 | 65.8 | 204.6 |
| | II | 36146 (8) | 3,8 | 184.6 | 253.7 |
| | III | 12883 (38) | 11,4 | 91.3 | 202.5 |
| | IV | 13528 (40) | 4,8 | 117.3 | 177.9 |
| | V | 3841 (9) | 12,4 | 103.4 | 287.5 |
| | VI | 1126 (8) | 1,4 | 79.8 | 142.1 |
| 2004–2008 (3,70%) | VII | 2997 (26) | 17,1 | 95.8 | 165.1 |
| | VIII | 335 (2) | 40,1 | 46.1 | 164.1 |
| | IX | 5135 (8) | -2,9 | 122.1 | 115.5 |
| | X | 2699 (3) | 12,9 | 108.2 | 158 |
| | XI | 4216 (30) | -2,2 | 114.7 | 103.2 |
| | XII | 1157 (10) | 15,9 | 62.5 | 101.4 |
| | XIII | 584 (2) | 19,6 | 87 | 150.7 |
| 2009–2013 (11,20%) | XIV | 17598 (15) | 4,5 | 190.7 | 226.8 |
| | XV | 12837 (44) | 19,5 | 103.4 | 204.6 |
| | XVI | 7651 (62) | 5,9 | 127.5 | 169.8 |
| | XVII | 1692 (10) | 21,6 | 109.4 | 266.5 |

Values in bold identified areas where trends were higher than global trends (for each a-b period)

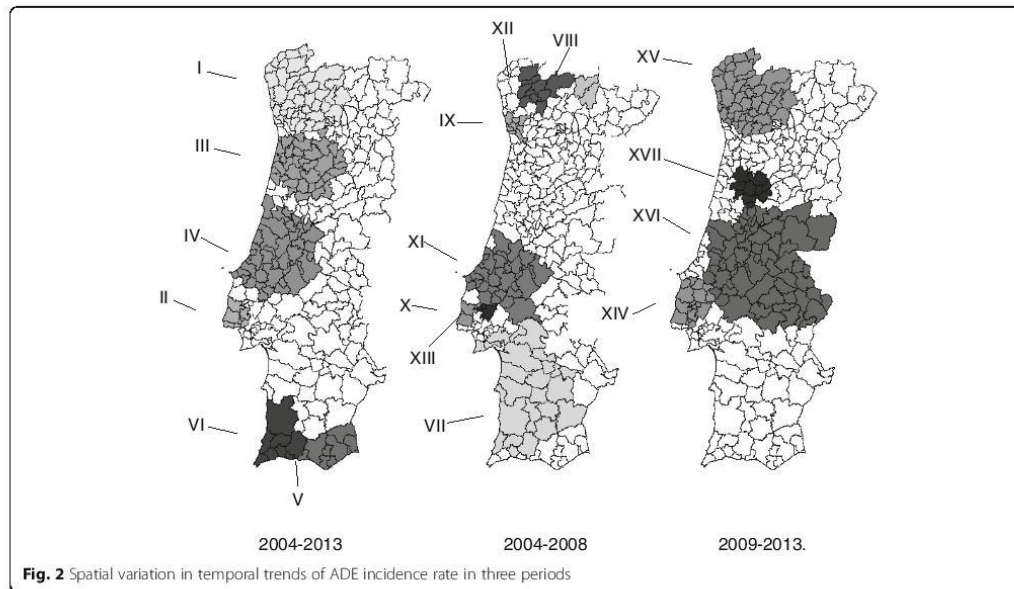


Fig. 2 Spatial variation in temporal trends of ADE incidence rate in three periods

reaching 40.1%, with an increase in the rate of ADE from 46 cases to 164 cases/10 000 inpatients.

In the period 2009–2013 four clusters with significant increases were identified. Clusters XIV and XVI showed a slower increase in their trend when compared with the country mean. In this period Cluster XVII showed an increase in the mean percentage rate (21.6%) that was twice the observed in the country mean.

The mean annual change in rate for the period 2004 to 2013 was 7.8%, although in 2009–2013 an accelerate increase in rate was detected. Globally all clusters present increasing trends, however cluster VI, the smaller one in this period including eight municipalities with 10 112 discharges, shows an irregular trend in 2009. A very accelerate trend was identified for cluster V, belonging to the South region of the country, that was not identified as critical the half periods.

Decreasing trends are only observable in the period 2004–2008, with cluster IX including Oporto metropolitan area and cluster XI placed in region Centro and Alentejo. Comparing with the increasing rate in this period, reaching in cluster VIII an annual increase percentage of 40.1%, the decreasing rate are very small with a percentage rate only -2.9% in cluster IX and -2.2% in cluster XI. Clusters with high increasing trends comprised a small number of municipalities. Such clusters should be analyzed more closely, as their trend may be explained by the variation of small numbers or administrative issues. We must also mention that clusters with decreasing trends (IX and XI) are bigger, as per the number of patients discharged, when compared with the clusters with increasing trends (VII, VIII, X, XII and XIII) in same period. Critical areas, identified through space-time clustering were partially consistent with the municipalities with the maximum rate obtained in the descriptive approach. Space-time clustering analysis is preferred for identified critical areas, even in small numbers although a careful interpretation of this results and future studies must be considered [41].

The number of ADE has increased in the last decade in Portugal, with the subgroup of AP being more stable in time than ADR. High variability across country was observed and the method applied to this study, a combination between space-time clustering and spatial variation in temporal trends, allow the identification of the areas with high risk and with temporal trend different from the rest of the country.

The increase in the frequency of ADE was expected considering several factors that can contribute for ADE (new drugs, population ageing, multiple drugs in therapy, comorbidities etc.) but the variations must be understand [32–34, 42]. Results are consistent with other studies using administrative hospital datasets which report increasing trends of ADE related hospitalizations in

England, Germany and Sweden. Current efforts worldwide are now being developed to reduce morbidity and mortality related to drugs and the application of this methodology provides better knowledge to set geographic priorities within the country pharmacovigilance system.

In this analysis we assumed homogeneity in the codification and in the notification rate in space and time. If this situation does not occur biases can affect the study results.

Conclusion

The mean annual percentage change in ADE rate in the period 2004–2013 was 7.8%, with all clusters in an increase trend. In the first half period 2004–2008, the increase was slighter lower (3.7%) but in the period 2009–2013 we observed an accelerate increase reaching 11.2%. Identified high incidence areas weren't overlap with trends results, but joint analysis of these results raises very promising prospects for the design of future interventions to control this challenging problem. The impact of ADE is huge, with widely variations within country, and presents an increasing pattern. Future research using individual (comorbidities, concomitant medication, life style or genetic predisposition) and contextual risk factors (regional variability related with health services) can be helpful to explain this spatiotemporal variability in order to promote local tailored and updated actions of prevention.

Abbreviations

ADE: Adverse drug events; ADR: Adverse drug reactions; AP: Accidental poisoning by drugs

Acknowledgements

The authors would like to thank to the Central Authority for Health Services, I.P., abbreviated as ACSS, I.P. for providing access to the data.

Funding

This study was partially supported by the Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) (SFRH/BD/79860/2011). FCT did not have a role in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from Central Authority for Health Services, I.P.,(abbreviated as ACSS, I.P) but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of ACSS, I.P.

Authors' contributions

GS was responsible for research planning, data analysis, interpretation of results and elaboration of the present manuscript. CM and CN were also responsible for research planning and for consultancy and review of the present manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Ethics committee approval and informed consent were not required, as data was based on an official data set and was previously anonymous.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Av Padre Cruz, 1600-560 Lisbon, Portugal. ²AMGEN Biofarmaceutica, Lisbon, Portugal. ³Health Economics Group Division of Health Research, Lancaster University, Lancaster, UK. ⁴Centro de Investigação em Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon, Portugal.

Received: 31 January 2017 Accepted: 1 May 2017

Published online: 10 May 2017

References

- Madeira S, Melo M, Porto J, Monteiro S, Pereira de Moura JM, Alexandrino MB, et al. The diseases we cause: iatrogenic illness in a department of internal medicine. *Eur J Intern Med.* 2007;18(5):391–9.
- World Health Organization Geneva, Issue No.9, October 2004; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68782/1/WHO_EDM_2004.8.pdf. Accessed 15 Oct 2016.
- Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy world & science : PWS.* 2002;24(2):46–54. Epub 2002/06/14.
- Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres BMJ.* 2000;320(7241):1036. Epub 2000/04/14.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7456):15–9. Epub 2004/07/03.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama.* 1998; 279(15):1200–5.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *Jama.* 1991;266(20):2847–51. Epub 1991/11/27.
- Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(4):335–41. Epub 2006/08/03.
- Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(2):181–6. Epub 2000/07/06.
- Stolley PD. How study of geographic epidemiology of disease can help in detection of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;19(5 Pt 2): 679–82.
- Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy.* 2002;22(7):915–23.
- Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(2):121–6. Epub 2004/01/30.
- Graham AJ, Atkinson PM, Danson FM. Spatial analysis for epidemiology. *Acta Trop.* 2004;91(3):219–25.
- Elliott P, Best N. Geographics pattern of disease. In *Encyclopedia of epidemiologic methods* Gail MH, Benichou J (eds)2000; pp 405–412. England: John Wiley & Sons.
- Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assuncao R, Mostashari F. A space-time permutation scan statistic for disease outbreak detection. *PLoS Med.* 2005;2(3): e59.
- Beato Filho CC, Assuncao RM, Silva BF, Marinho FC, Reis IA, Almeida MC. [Homicide clusters and drug traffic in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil from 1995 to 1999]. *Cadernos de saude publica.* 2001;17(5):1163–71. Epub 2001/10/27. Conglomerados de homicídios e o tráfico de drogas em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, de 1995 a 1999.
- Areias C, Briz T, Nunes C. Pulmonary tuberculosis space-time clustering and spatial variation in temporal trends in Portugal, 2000–2010: an updated analysis. *Epidemiol Infect.* 2015;143(15):3211–9.
- Rezaeian M, Dunn G, St Leger S, Appleby L. Geographical epidemiology, spatial analysis and geographical information systems: a multidisciplinary glossary. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(2):98–102.
- Elliott P, Wartenberg D. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. *Environ Health Perspect.* 2004;112(9):998–1006. Epub 2004/06/17.
- Houglund P, Nebeker J, Pickard S, Van Tuinen M, Masheter C, Elder S, et al. Using ICD-9-CM Codes in Hospital Claims Data to Detect Adverse Events in Patient Safety Surveillance. In: Henriksen K, Battles JB, Keyes MA, Grady ML, editors. *Advances in Patient Safety: New Directions and Alternative Approaches (Vol 1: Assessment)*. Rockville (MD)2008.
- Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:125.
- Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(9):901–10. Epub 2010/07/14.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 2004;140(10):795–801. Epub 2004/05/19.
- Burgess CL, Holman CD, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981–2002. *Med J Aust.* 2005;182(6):267–70. Epub 2005/03/22.
- Miguel A, Bernardo M, Freitas A, Lopes F, Azevedo L, Pereira AC. Detection of adverse drug reactions using hospital databases-a nationwide study in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(8):907–13.
- van der Hoof CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience.* 2006;29(2):161–8. Epub 2006/02/04.
- Price RC, Pettey W, Freeman T, Keahey K, Leecaster M, Samore M, et al. SaTScan on a Cloud: On-Demand Large Scale Spatial Analysis of Epidemics. *Online J Public Health Inform.* 2010;2(1):ISSN1947-2579.
- Nunes C. Tuberculosis incidence in Portugal: spatiotemporal clustering. *Int J Health Geogr.* 2007;6:30.
- Nunes C. The space-time dimension in public health: from classical description to clustering analysis. *Revista Portuguesa de Saúde Pública.* 2008;28:5–14.
- CFDCaP CDC. *Epi Info.* 2013.
- Mackichan JJ, Lee WLM. Factors Contributing to Drug-Induced Diseases. In: Tisdale JE, Miller DA, Pharmacists ASoH-5, editors. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. American Society of Health-System Pharmacists; 2010. p. 23–30.
- Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother.* 2005;39(7–8): 1161–8. Epub 2005/05/18.
- Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2553–60. Epub 1999/11/26.
- van den Bemt PM, Egberts AC, Lenderink AW, Verzijl JM, Simons KA, van der Pol WS, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharmacy world & science : PWS.* 2000;22(2):62–6. Epub 2000/06/13.
- Azaz-Livshits T, Levy M, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45(3):309–14. Epub 2000/07/15.
- Hallas J, Harvald B, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, et al. Drug related hospital admissions. Results from an intervention program. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45(3):199–203. Epub 1993/01/01.
- Salmeron-Garcia A, Cabeza Barrera J, Vergara Pavon MJ, Roman Marquez E, Cortes de Miguel S, Vallejo-Rodriguez I, et al. Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. *Pharmacy world & science : PWS.* 2010;32(3):322–8. Epub 2010/03/10.
- Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, et al. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999–2009. *J R Soc Med.* 2010;103(6):239–50.
- Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:9.

40. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res.* 2011;11:134.
41. Moraga P, Kulldorff M. Detection of spatial variations in temporal trends with a quadratic function. *Stat Methods Med Res.* 2013.
42. Klein E, Bourdette D. Postmarketing adverse drug reactions: A duty to report? *Neurology Clinical practice.* 2013;3(4):288–94. Epub 2013/11/07.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



5.4. Análise do comportamento, atitudes e conhecimentos dos profissionais de saúde face ao sistema de notificação espontâneo de reações adversas a medicamentos

Scripcaru G, Mateus C, Nunes C. Attitudes of the healthcare professional towards reporting adverse drug reactions – a pilot study in Lisbon County Hospital (submetido)

Attitudes of the healthcare professional towards reporting adverse drug reactions and their determinants for under-reporting – a pilot study in a Central Hospital in Portugal

Abstract

Background: Adverse drug reactions are a major problem in public health. Voluntary and spontaneous reporting systems are some of the best ways in which to collect information following the commercial authorisation of a drug; however, underreporting is the principal limitation of these systems.

Objectives: This study aims to characterise the behaviour towards reporting systems among healthcare professionals (HCPs) in Portugal. Attitudes and knowledge that influenced the notification process were also analysed.

Methods: A cross-sectional study was conducted in a public healthcare organisation in the Lisbon region. This study sought to identify the HCPs attitudes and knowledge regarding the reporting system using a self-administrated structured questionnaire using the visual analogue scale (VAS). Answers were scored from totally disagree (minimum) to totally agree (maximum). Attitudes and knowledge were based on Inman's sins, and behaviour was established based on the responses to the notification activities.

Results: The sample included physicians (n = 31), pharmacists (n = 8) and nurses (n = 46). The mean age of the HCPs was 34.04 years (SD = 9.04) and the majority were female (n = 56). Appropriate behaviour was demonstrated by 74.11% of all HCPs. An appropriate attitude was shown by all pharmacists and by 77.4% of physicians. After adjusting for gender and age, inadequate behaviour was associated with the insecurity to determine whether a specific drug was responsible for a particular adverse reaction (adjusted OR = 5.61; 95% CI: 1.05–29.95).

Conclusions: Knowledge, beliefs and attitudes are important factors in the reporting behaviour of adverse drug reactions. Educational programmes about the importance and role of spontaneous notification systems can improve the adherence of the HCPs to adverse reaction reporting.

Keywords: adverse drug reaction, reporting systems, attitudes, knowledge, pharmacovigilance

Introduction

In addition to the benefits of drug use, there may also be risk (195). Global efforts are currently attempting to reduce the morbidity and mortality related to adverse drug reactions (ADRs) (196). A common method for collecting information on ADRs following marketing authorisation is the system of voluntary reporting. This monitoring

system allows healthcare professionals (HCPs) and recently-treated patients to report suspected ADRs to pharmacovigilance centres (197).

Thus the system for voluntary reporting allows the detection of ADRs for drugs with recent marketing authorisation, the monitoring of ADRs for mature drugs and the identification and characterisation of the population at risk (e.g., children, elderly, pregnant women etc.) (198).

In Portugal, pharmacovigilance activity is regulated through the National Pharmacovigilance System which was created in 1992. Physicians were the first professional health workers to start reporting, pharmacists were incorporated in 1995 and nurses only started reporting in 2000 (115).

As the system for voluntary reporting of ADRs is a simple and convenient monitoring method, it is known that only a small percentage of adverse reactions are reported to pharmacovigilance centres. The low level of reporting may compromise the usefulness of this method for monitoring the safety of medicines (106, 199). The systematic review of Hazell et al. concluded that the median underreporting rate across studies was 94%. Their analysis included 37 studies from 12 countries and looked at different methods for monitoring ADRs (106). Several countries consider the voluntary and spontaneous reporting of suspected ADRs to be the base for an efficient pharmacovigilance programme (106, 200-202), therefore the weaknesses of this reporting system has been debated extensively (203-207).

Several studies have been developed to determine the factors that cause underreporting, and results show that reasons include a lack of time, the existence of other priorities, uncertainty that the drug caused the adverse reaction, a difficulty in obtaining event report forms, a lack of awareness of the importance and purpose of the reporting system and HCPs not being aware of a reporting system (106, 178, 179, 188, 207).

Many factors have been associated with underreporting, and the attitudes and knowledge related to these limitations of the reporting system were described for the first time by Inman (208, 209). Inman's list initially identified seven sins (208): complacency, **legal aspects**, diffidence, indifference, lethargy, ignorance and financial incentives; however, this was later expanded to include insecurity (187).

Previous work used the Portuguese inpatient database to analyse the space-time clustering and spatial variation in temporal trends in a retrospective nationwide study. In this analysis, municipalities from the Lisbon metropolitan area were identified for their rate of adverse drug events in 2004–13 (210). Adverse drug events (ADEs)

increased by 70% during this period, from 11,007 events in 2004 to 18,750 in 2013 (211).

A pilot study was developed in a Lisbon hospital to investigate the factors associated with the attitudes of HCPs towards the existing spontaneous ADR reporting system. The aim was to characterise the attitude of HCPs (physicians, pharmacists and nurses) towards spontaneous reporting.

Material and methods

An exploratory study was developed for HCPs working in a hospital in the Lisbon region. Three questionnaires, adapted for each specific professional group, were sent to the HCPs between September 2015 and November 2015. The hospital's ethics committee approved the study before the start of the data collection.

Self-administered and anonymised questionnaires were distributed among HCPs from different departments to assess their knowledge and attitudes towards voluntary reporting systems of ADRs. The questionnaires were based on Inman's seven deadly sins (187, 209, 212).

The questionnaires were adapted and tested in Portuguese HCPs in previous studies, in physicians (178, 180, 188), pharmacists (178, 179) and nurses (178, 213). It was two pages long and split into different sections. The first section contained information on how to fill out the questionnaire. The second section was for statements relating to knowledge of and attitudes towards ADR reporting. This section included 15 questions for physicians and pharmacists and 16 questions for nurses. The questions used a horizontal continuous VAS, which was 10 cm long and unnumbered. Answers were read in a range from zero (totally disagree) to ten (totally agree) with a precision grid of 0.5 cm. The third section intended to collect information regarding the use of the system for voluntary ADR reporting. The fourth and final section was dedicated to collect personal and professional data.

Agreement with the question, which was recorded on a VAS, was read in a range from zero to ten and grouped in three classes: A, B and C. The results were analysed as both values and intervals. The intervals were established in percentiles (33.3% and 66.6%) with A = 0%–33.3%; B = 33.3%–66.6% and C = 66%–100%.

Behaviour was evaluated using the answers to questions from section three of the questionnaire, such as *“At any time did you have to report an ADR but you didn't have a form?”*; *“At any time did you suspect an ADR but did not fill in a form, even though you had one?”*; and *“At any time did fill in an ADR report but not send it for any*

reason?” Appropriate or inappropriate behaviour was defined by the answers to these three questions. Dependent-variable inadequate behaviour was defined as at least one ‘yes’ answer to one of these three questions.

Data were analysed using SPSS v22 (IBM Corporation) and a statistical significance level of 5% was established. Descriptive statistics were used to define the background characteristics of the HCPs, and the outcome measures (i.e., reasons for ADR reporting) were summarised as frequencies and percentages. The Kruskal–Wallis test was used to ascertain whether there were any statistically-significant differences among the three groups of professionals. The magnitude of the associations between factors and attitudes towards the spontaneous notification system were calculated based on crude and adjusted odds ratios (OR) for gender and age using a logistic regression.

Results

The characteristics of the professionals who responded to the questionnaire are shown in Table 1. Of the 85 questionnaires received, 29 (34.12%) were from males and 56 (65.88%) were from females. Furthermore, 31 were from physicians (36.47%), 8 from pharmacists (9.41%) and 46 from nurses (54.12%). The mean age of the recipients was 40.84 years (SD = 9.21) for physicians, 34.25 (SD = 4.65) for pharmacists and 29.41 (SD = 6.23) for nurses. With regards to the workplace, 72.72% of physicians and nurses worked in medically-specialised departments.

Overall, 63 HCPs (74.11%) had an appropriate attitude, of which 40 (63.49%) were female. All pharmacists had an appropriate attitude and 77.4% of physicians demonstrated the same attribute. No significant differences were observed in the attitudes of the different groups with regards to their gender, age, professional group or workplace. Further details are shown in Table 1.

Table 2 shows the average, median and statistically-significant differences among the three HCP groups. There were statistically-significant differences among professionals, with the exception of some statements. The attitudes in which the HCPs showed the highest agreement are described below.

Physicians showed more agreeable attitudes to the following questions: ‘I do not have time to complete the report card’ (median 8.5), ‘I only report an ADR if I am sure that it is related to a specific drug’ (median = 8.0), ‘When I read pharmaceutical literature I am interested in articles about ADRs’, (median = 8.0), and ‘I think that only

serious and unexpected ADRs should be reported' (median = 8.0). Physicians showed the least agreement to one question, which had a median of only 3.0.

Pharmacists were the HCPs that agreed most in their attitudes. The following questions receiving the highest agreement: 'I do not have time to complete the report card' (median = 9.5), 'I only report an ADR if I am sure that it is related to a specific drug' (median = 9.0), and 'I think that only serious and unexpected ADRs should be reported' (median = 9.0). Less agreement was shown for four questions, which had median scores of ≤ 1 .

Nurses were the category with the fewest agreeable answers. Only two questions from this cohort had medians ≥ 8.0 : 'I think that the vast majority of serious adverse reactions have already been described before the entry of the drug onto the market' (median 8.0), and 'I do not have time to complete the report card' (median 8.0). Five questions had median agreement scores of ≤ 1.5 .

The Kruskal–Wallis test showed that there were significant differences between the HCP groups in ten of the questions. Table 3 describes the differences between the HCP groups using Inman's deadly sins. The results from binary logistic regressions are shown in Table 4. Only one question showed a statistical association between the behaviour and the voluntary ADR reporting system.

Discussion

Lisbon has been shown to have one of the highest rates of ADRs in hospitalised patients; however, the results of these analyses do not represent the whole population of HCPs in the Lisbon region or in the entire hospital. One possible reason for the absence of statistical significance between some attitudes and factors could be due to the small sample size in all groups. The present study is exploratory and based on a convenience sample, therefore it is not intended to be representative for the entire Lisbon region or provide results that can be extrapolated to other contexts. Therefore the results are discussed in the context of their values and not their statistical significance.

Some studies have shown that factors such as age or gender can influence reporting (214); however, our study demonstrated that gender, age, professional group and workplace (only for physicians and nurses) do not significantly influence attitudes towards the notification system.

ADRs may be responsible for increased mortality and morbidity (215). Over 6% of all hospitalisations are caused by ADRs (88), and 30% of all hospitalised patient have at least one ADR during that admission episode (216). Therefore the costs for the healthcare system increases due to unnecessary hospitalisations or higher lengths of stay (117, 217).

Inman's criteria was used to analyse the attitudes that caused underreporting. The following sins demonstrated statistically significant differences between the HCPs:

- **Financial incentives:** otherwise known as a reward for reporting. Pharmacists and nurses tended to disagree with this question; however, physicians demonstrated a neutral attitude. These results are in line with previous findings for pharmacists and nurses (178, 179, 213), but are in contrast with previous studies on physicians (188, 218-220).
- **Ambition to compile or publish:** this question was only used for physicians and pharmacists in our study. The results showed that differences exist between physicians and pharmacists with regards to their ambition to publish, although both groups demonstrated disagreeable attitudes. These results are in line with others study that have used the same methodology (178, 179, 188, 220).
- **Diffidence:** or the belief that reporting an ADR would only be done if it was certain that it related to the use of a particular drug. In our analysis, physicians and pharmacists believed that they only had to report an ADR if they were certain of the relationship between the drug and the ADR. Physicians and pharmacists had the same opinion and tended to agree, while nurses disagreed. Similar results for physicians and pharmacists were found in previous studies (178-180), which is in contrast to the nurses studies conducted in Spain and Portugal (213).
- **Indifference:** or the belief that the single case an individual HCP may observe could not contribute to medical knowledge. In our study, pharmacists and nurses tended to disagree with this sentence; however, physicians demonstrated a neutral attitude. These results are similar to those of other HCP studies (188, 199, 219, 221).
- **Lethargy:** or forgetting to report the ADRs due to a lack of time. Significant differences between the HCPs has previously been observed regarding their lack of knowledge about the system and their time to complete the report (179, 187, 189). In our study, the lack of time to complete the report was indicated for

all HCPs; moreover, the physicians had more doubts regarding the notification system.

- **Ignorance:** or the belief that only serious and unusual ADRs must be reported had previously been shown to be a differentially-expressed attitude between the HCP groups. In this study, only the nurses believed that all ADRs must to be reported. In a study of nine European countries, including Portugal, Belton et al. identified the principle factors in the decision to report an adverse drug reaction as the seriousness of the reaction and the unusualness of the reaction (220).
- **Insecurity:** or the belief that it is impossible to determine whether a drug is responsible for a specific ADR. Insecurity was not indicated as a reporting issue. As it is, the results demonstrate that the opinions of the professionals lie in discrepancies, with some HCPs being in total agreement and others in total disagreement. Nonetheless, the pharmacists seem to be the group with the highest disagreement to this sentence. Furthermore, this statement was the only one that showed a significant correlation to the reporting attitude. Insecurity was also identified as a factor that contributed to underreporting in previous studies (178, 179, 188, 213).

Previous studies involving HCPs in Portugal considered ADR reporting as an integral part of their professional responsibilities and acknowledged its importance: however, there was a lack of knowledge with regards to the system and insecurity relating to the impossibility of determining the relationship between a drug and an ADR. Educational programmes must play an important role in increasing the sensitivity of HCPs to detect and report adverse reactions. Studies show that educational interventions in Portugal increased the rate of spontaneous ADR reporting between three- and ten-fold (23, 25).

Conclusions

Our study demonstrates that practitioners are uncertain of what type of ADRs should be reported, with statistically-significant differences being observed between the healthcare groups. The majority of physicians and pharmacists believe that only serious and unexpected ADRs should be reported, while a lack of time to complete the report card was also indicated by the majority of HCPs. In addition, inadequate knowledge about the purpose of ADR reporting and other unsatisfactory practices, and attitudinal characteristics seem to contribute to significant underreporting of ADRs.

Differences in attitudes among HCPs and an association between attitudes and underreporting were identified in this study. Targeted education programmes for each HCP group are necessary to change current attitudes. Thus this study has provided insights for future training programmes aimed at reducing underreporting of ADRs.

Acknowledgments

The authors would like to thank all healthcare professionals who responded to the questionnaire and the Administrative Council of the hospital.

Funding

This study was partially supported by the Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) (SFRH/BD/79860/2011). FCT did not have a role in the design of the study, collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript.

Author contributions

GS was responsible for research planning, data analysis, interpretation of results and elaboration of the present manuscript. CM and CN were also responsible for research planning and for consultancy and review of the present manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by an ethics committee, and the questionnaires were self-administrated and anonymous.

Table 1: Characteristics of professionals

| | Total | Inappropriate behavior | Appropriate behavior | p-Value |
|----------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|
| Gender | | | | 0.432 |
| Male | 29 (100%) | 6 (20.7 %) | 23 (79.3 %) | |
| Female | 56 (100 %) | 16 (28.6 %) | 40 (71.4 %) | |
| Age class | | | | 0.498 |
| <29 | 34 (100 %) | 11 (32.4 %) | 23 (67.6%) | |
| 30-39 | 29 (100%) | 5 (17.2 %) | 24 (82.8 %) | |
| 40-49 | 16 (100 %) | 5 (31.3 %) | 11 (68.8 %) | |
| >=50 | 6 (100 %) | 1 (20 %) | 5 (80 %) | |
| Professionals group | | | | 0.132 |
| Physicians | 31 (100 %) | 7 (22.6 %) | 24 (77.4 %) | |
| Pharmacist | 8 (100 %) | 0 (0.0 %) | 8 (100%) | |
| Nurses | 46 (100 %) | 15 (32.6 %) | 31 (67.4 %) | |
| Workplace* | | | | 0.234 |
| Surgery | 13 (100 %) | 2 (15.4 %) | 11 (84.6%) | |
| Specialized medicine | 56 (100%) | 16 (28.6 %) | 40 (71.6 %) | |
| Emergency | 8 (100%) | 4 (50 %) | 4 (50 %) | |
| TOTAL | 85 (100 %) | 22 (100 %) | (100 %) | |

*only physicians and nurses

Table 2: Influence of surveyed attitudes and opinions on voluntary adverse drug reaction reporting system

| Question | Mean (SD) | | | Median (min- max) | | | p-value _a |
|----------------------------------|----------------|------------------|----------------|---------------------|--------------------|------------------|----------------------|
| | Physicians | Pharmacists | Nurses | Physicians | Pharmacists | Nurse | |
| P1 - Complacency | 4.90 (3.28) | 6.50 (3.88) | 5.45 (3.83) | 4.5 (0.5 -9.5) | 9.0 (0.5-9.0) | 8.0 (0.5-9.5) | 0.674 |
| P2 – Insecurity | 5.45 (3.44) | 2.53 (3.98) | 4.17 (3.81) | 5.0 (0.5 – 9.5) | 4.0 (0.5-9.0) | 2.0 (0.5-9.5) | 0.031 |
| P3 - Diffidence | 7.50 (1.92) | 7.77 (3.05) | 4.11 (3.59) | 8.00 (0.5 – 9.5) | 9.0 (0.5-9.5) | 2.0 (0.5-9.5) | 0.001 |
| P4- Indifference | 5.23 (3.36) | 1.73 (3.22) | 3.92 (3.54) | 6.0 (0-9.5) | 0.5 (0.5-9.5) | 2.0 (0.0-9.5) | 0.031 |
| P5 | 6.70 (2.95) | 4.26 (4.08) | 4.55 (3.82) | 8.0 (0.5-9.5) | 4.0 (0.5-9.5) | 4.0 (0.5-9.5) | 0.036 |
| P6 - Lethargy | 7.13 (2.27) | 85.38 (11.96) | 5.30 (3.99) | 7.5 (0.5-9.5) | 9.0 (6.0 – 9.5) | 7.5 (0.0-10) | 0.058 |
| P7 -Ambition to Publish | 4.13 (3.39) | 0.85 (0.84) | - | 3.0 (0.5-9.0) | 0.5 (0.5-3.0) | - | 0.001 |
| P8 - Lethargy | - | - | 4.49 (3.77) | - | - | 3.0 (0.5-9.5) | - |
| P9 - Financial incentives | 5.61 (3.14) | 3.22 (3.77) | 3.55 (3.57) | 6.5 (0.5-9.5) | 1.0 (0.5-9.5) | 1.5 (0.5-9.5) | 0.031 |
| P10- Legal aspects | 5.61 (3.26) | 8.27 (1.38) | 5.06 (3.94) | 7.0 (1-9.6) | 9.0 (6.0-9.5) | 6.0 (0.5-10) | 0.079 |
| P11- Legal aspects | 4.19 (3.14) | 4.66 (3.97) | 4.48 (3.77) | 5.0 (0.5-9.5) | 4.5 (0.5-9.5) | 4.5 (0-9.5) | 0.950 |
| P12 - Ignorance | 6.71 (2.83) | 7.02 (3.59) | 3.56 (3.51) | 8.0 (0.5-9.5) | 9.0 (0.5-9.5) | 1.5 (0.0-9.5) | <0.001 |
| P13 - Lethargy | 7.16 (2.64) | 8.86 (0.93) | 5.81 (3.65) | 8.5 (1.0-10.0) | 9.5 (7.0-9.5) | 8.0 (0.5- | 0.015 |

RESULTADOS

| | | | | | | | |
|------------------------|----------------|----------------|--------------------|-------------------|--------------------|----------------------|------------|
| | | |) | | | 9.5) | |
| P14 - Ignorance | 6.54 (2.90) | 7.35 (3.20) | 5.13 (3.85) | 7.5 (0.5-10.0) | 9.0 (0.5-9.5) | 7.0 (0.5-9.5) | 0.14 0 |
| P15 - Lethargy | 6.30 (3.19) | 0.73 (3.20) | 3.91 (3.61) | 7.5 (0.5-10.0) | 0.5 (0.5 – 2.0) | 1.5 (0.5- 9.5) | <0.0 01 |
| P16 | 5.31 (3.39) | 5.82 (4.11) | 2.46 (2.55) | 5.5 (0.5-9.5) | 8.0 (0.5 – 9.5) | 1.5 (0.5-9.5) | <0.0 01 |
| P17 | | | 3.22 (3.33) | | | 1.5 (0.5-9.5) | |

^a Comparison W-K between HCPs; P1: I think that the vast majority of serious adverse reactions have already been described before the entry of the drug onto the market; P2: I find it almost impossible to determine whether a specific drug is responsible for a particular adverse reaction; P3: I only report an ADR if I am sure that it is related to a specific drug; P4: I think that an adverse drug reaction reported by a single professional cannot contribute much information to scientific knowledge; P5: When I read pharmaceutical literature, I am interested in articles about ADRs; P6: I would be more likely to report if there were an easier method; P7: I think that the most appropriate way to report an ADR is in the pharmaceutical literature; P8: I think that the most appropriate way to report an ADR is to report it to the prescriber; P9: Professionals' participation in ADR reporting should be financially remunerated; P10: I have a professional obligation to report ADRs; P11: Reporting ADRs renders my future more susceptible to legal implications; P12: I think that only serious and unexpected ADRs should be reported; P13: I do not have time to complete the report card; P14: I do not have time to think about the involvement of the drug or other causes in ADRs; P15: I do not know how the information in the report card is used; P16: I talk to pharmaceutical companies about possible ADRs with their drugs; P17: I think the reporting of adverse reactions should be the responsibility of those who have the right to prescribe.

| | | |
|--|--------------------|------------------------------------|
| | Crude OR (CI 95 %) | Adjusted OR ^a (CI 95 %) |
|--|--------------------|------------------------------------|

Table 3: Differences between the HCP groups

| <i>Attitudes</i> | Physician/Pharmacist | Physician/Nurse | Pharmacist/Nurse |
|---------------------------------|----------------------|-----------------|------------------|
| <i>P2- Insecurity</i> | x | | |
| <i>P3- Diffidence</i> | | x | x |
| <i>P4- Indifference</i> | | x | |
| <i>P7- Ambition to Publish*</i> | X | | |
| <i>P9- Financial Incentives</i> | x | x | |
| <i>P12- Ignorance</i> | | x | x |
| <i>P13- Lethargy</i> | x | x | x |
| <i>P15- Lethargy</i> | x | x | x |

*only physicians and pharmacists; P2: I find it almost impossible to determine whether a specific drug is responsible for a particular adverse reaction; P3: I only report an ADR if I am sure that it is related to a specific drug; P4: I think that an adverse drug reaction reported by a single professional cannot contribute much information to scientific knowledge; P7: I think that the most appropriate way to report an ADR is in the pharmaceutical literature; P9: Professionals' participation in ADR reporting should be financially remunerated; P12: I think that only serious and unexpected ADRs should be reported; P13: I do not have time to complete the report card; P15: I do not know how the information in the report card is used.

Table 4: Factors associated with voluntary adverse drug reaction reporting system

RESULTADOS

| | | |
|-------------------------------|------------------------------|---|
| Sex | | |
| Female | 1.53 (0.53-4.47) p=0.433 | 1.40 (0.43-4.52) ^c p=0.570 |
| Male^b | 1 | 1 ^c |
| Age class | | |
| <29 | 2.39 (0.25-23.01) p=0.450 | 1.65 (0.15-18.16) ^d p=0.782 |
| 30-39 | 1.04 (0.10-10.96) p=0.973 | 0.71 (0.59-8.62) ^d P=0.791 |
| 40-49 | 2.27 (0.21-24.88) p=0.501 | 2.08 (0.18-23.30) ^d P=0.549 |
| <=50^b | 1 | 1 ^d |
| Professionals group* | | |
| Pharmacist | - | - |
| Nurses | 1.66(0.59-4.71) p=0.342 | 1.49 (0.42-5.25) p=0.528 |
| Physicians^b | 1 | 1 |
| P1 | | |
| Disagree | 1.22 (0.35-4.20) p=0.753 | 1.22 (0.34-4.29) p=0.753 |
| Neutral | 1.92 (0.57-6.38) p=0.289 | 2.05 (0.60-6.97) p=0.247 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P2 | | |
| Disagree | 6.08 (1.18-31.24) p=0.031 | 5.61 (1.05-29.95) p=0.043 |
| Neutral | 9.28 (1.82-47.30) p=0.007 | 9.32 (1.77-46.89) P=0.008 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P3 | | |
| Disagree | 0.91 (0.28-2.97) p=0.885 | 0.79 (0.23-2.68) p=0.717 |
| Neutral | 0.96 (0.29-3.13) p=0.949 | 1.13 (0.32-3.89) p=0.843 |
| Agree^b | 1 | 1 |

RESULTADOS

| | | |
|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| P4 | | |
| Disagree | 1.90 (0.54-6.70) p=0.316 | 1.99 (0.55-7.16) p=0.290 |
| Neutral | 2.64 (0.75 – 9.28) P=0.128 | 2.72 (0.76-9.70) p=0.123 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P5 | | |
| Disagree | 1.90 (0.54-6.80) p=0.312 | 1.76 (0.49-6.36) P=0.383 |
| Neutral | 2.27 (0.65-7.92) p=0.197 | 2.38 (0.67-8.47) p=0.177 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P6 | | |
| Disagree | 0.76 (0.25-2.28) p=0.630 | 0.78 (0.26-2.38) P=0.673 |
| Neutral | 0.26 (0.06-1.06) p=0.061 | 0.27 (0.06-1.14) p=0.076 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P7 | | |
| Disagree | 0.60 (0.18-2.00) p=0.412 | 0.60 (0.18-2.03) P=0.420 |
| Neutral | 0.74 (0.23 – 2.36) p=0.613 | 0.72 (0.22-2.37) p=0.596 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P8 | | |
| Disagree | 1.33 (0.39-4.45) p=0.640 | 1.22 (0.35-4.17) p=0.749 |
| Neutral | 1.80 (0.52-6.17) p=0.347 | 1.75 (0.50-6.04) p=0.374 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P9 | | |
| Disagree | 2.01 (0.62-6.56) p=0.244 | 2.06 (0.62-6.78) p=0.232 |
| Neutral | 1.09 (0.30-3.92) p=0.889 | 1.15 (0.31-4.18) p=0.827 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P10 | | |
| Disagree | 0.47 (0.14-1.61) p=0.236 | 0.48 (0.14-1.64) p=0.243 |
| Neutral | 1.00 (0.31-3.20) p=0.992 | P=0.955 |
| Agree^b | 1 | 1 |

RESULTADOS

| | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| P11 | | |
| Disagree | 1.92 (0.61-5.97) p=0.259 | 1.89 (0.60-5.94) p=0.276 |
| Neutral | 0.54 (0.14-2.13) p=0.384 | 0.55 (0.14-2.18) p=0.399 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P12 | | |
| Disagree | 2.13 (0.65-6.96) p=0.211 | 2.24 (0.67-7.43) p=0.188 |
| Neutral | 1.04 (2.93-3.73) p=0.945 | 1.15 (0.31-4.24) p=0.825 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P13 | | |
| Disagree | 2.22 (0.68-7.24) p=0.186 | 2.03 (0.58-7.04) p=0.263 |
| Neutral | 1.14 (0.32-4.08) p=0.837 | 1.09 (0.28-4.21) p=0.892 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P14 | | |
| Disagree | 0.74 (0.20-2.68) p=0.653 | 0.70 (0.19-2.57) p=0.600 |
| Neutral | 2.14 (0.67-6.79) p=0.196 | 2.12 (0.66-6.81) p=0.203 |
| Agree^b | 1 | 1 |
| P15 | | |
| Disagree | 1.92 (0.57-6.44) p=0.291 | 1.67 (0.47-5.94) p=0.425 |
| Neutral | 2.40 (0.63-9.01) p=0.195 | 2.42 (0.61-9.48) p=0.204 |
| Agree^b | 1 | 1 |

*only physicians and nurses; a: Adjusted for gender and age; b: Reference class; c: Adjusted for age only; d: Adjusted for gender only; P1: I think that the vast majority of serious adverse reactions have already been described before the entry of the drug onto the market; P2: I find it almost impossible to determine whether a specific drug is responsible for a particular adverse reaction; P3: I only report an ADR if I am sure that it is related to a specific drug; P4: I think that an adverse drug reaction reported by a single professional cannot contribute much information to scientific knowledge; P5: When I read pharmaceutical literature, I am interested in articles about ADRs; P6: I would be more likely to report if there were an easier method; P7: I think that the most appropriate way to report an ADR is in the pharmaceutical literature; P9: Professionals' participation in ADR reporting should be financially remunerated; P10: I have a professional obligation to report ADRs; P11: Reporting ADRs renders my future more susceptible to legal implications; P12: I think that only serious and unexpected ADRs should be reported; P13: I do not have time to complete the report card; P14: I do not have time to think about the involvement of the drug or other causes in ADRs; P15: I do not know how the information in the report card is used.

6. DISCUSSÃO GERAL, CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

6.1. Discussão Geral

O presente estudo permitiu caracterizar os eventos adversos a medicamentos no contexto de internamento hospitalar em Portugal Continental e adicionalmente identificar as principais barreiras à notificação espontânea procurando responder às seguintes perguntas de investigação:

- Como evoluiu a Notificação Espontânea de Reações Adversas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância desde 2003?
- Qual é a taxa de ocorrência e quais são os principais eventos adversos a medicamentos entre 2004 e 2013 no contexto de internamento hospitalar em Portugal Continental?
- Onde e quando surgiram as maiores taxas de eventos adversos a medicamentos no internamento em Portugal Continental, por município?
- Qual a perceção dos profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros) sobre a notificação de reações adversas a medicamentos e quais são os principais fatores que limitam a notificação?

O principal objetivo do sistema de notificação espontânea é a deteção precoce dos sinais de reações adversas novas, raras ou graves. O número total de notificações espontâneas tem vindo a aumentar desde 2003 até ao ano 2016.

Foi observada uma tendência crescente das notificações espontâneas enviadas à Agência Europeia do Medicamento e ao Sistema de Farmacovigilância Português, sendo esta ligeiramente mais acentuada a partir de 2006. No entanto, pode-se considerar que o ano 2013 foi um ano marcante para o sistema de farmacovigilância europeu em geral e particularmente importante para o sistema português. Nesse ano, tanto o índice PBRR do EEE como o português ultrapassaram a barreira de 300 *rym*, meta proposta por Srba et al para um sistema de farmacovigilância eficiente (170). Desde então, o número de notificações espontâneas tem vindo a aumentar gradualmente, e em 2016 foi registado um total de 5698 notificações espontâneas, o que representa 551 *rym* (194). Desde 2013, as notificações espontâneas dos utentes tem vindo a contribuir para este aumento, chegando em 2016 a representar 7,50% do total das notificações recebidas no Sistema de Farmacovigilância Nacional (193). Porém, em 2013 foram recebidas 3461 notificações de reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância nacional (194). No mesmo ano, em Portugal Continental, foram identificados 18.262

casos de RAM em contexto hospitalar, o que significa que apenas 19% das RAM são notificadas (211).

De forma a responder à segunda pergunta de investigação, este estudo analisou os eventos adversos a medicamentos no contexto de internamento em Portugal de 2004 a 2013. O estudo analisou os eventos adversos a medicamentos em Portugal, tanto em forma agregada como separadamente, por reações adversas medicamentos e intoxicações acidentais com medicamentos. Verificou-se um aumento no número de EAM de 11 007 em 2004 para 18 750 em 2013 (taxa global de 1,46%); no entanto, a taxa de intoxicações acidentais apresentou um padrão mais estável. Foram identificados os idosos como o grupo mais afetado por RAM e o segundo grupo etário mais afetado pela IAM. Grande número de fatores pode ser associado ao surgimento de RAM em idosos, embora a polimedicação e as comorbilidades sejam as mais identificadas na literatura (222-224).

Os resultados identificaram as reações adversas mais comuns como sendo relacionadas com a utilização de medicamentos antineoplásicos e imunossuppressores; os medicamentos tranquilizantes benzodiazepínicos são os principais responsáveis por intoxicações acidentais. Os resultados alinham com os apresentados em outros estudos, onde as classes de medicamentos responsáveis pela maioria dos eventos adversos são os antibióticos, os medicamentos cardiovasculares, agentes antidiabéticos e insulina, medicamentos anti-inflamatórias não esteroides e os psicotrópicos (225-229).

O impacto dos EAM é enorme, no aspeto social e económico, e apresenta um padrão crescente. No entanto este estudo apresenta algumas limitações metodológicas que poderão conduzir à subestimação do número de EAM: por um lado as informações incompletas ou potenciais erros no preenchimento da base de dados hospitalar e por outro, as possíveis não identificações de EAM por parte dos médicos (Artigo I). Todavia, os EAM em doentes hospitalizados podem ser divididos em duas grandes categorias: as que causam o internamento no hospital e as que ocorrem em doentes após o internamento hospitalar. Porém, os estudos sugeriram que entre 10% - 20% dos doentes internados sofrem um EAM no hospital (230-233). Estamos perante uma imagem fruto de notificação de eventos adversos em contexto de internamento hospitalar, não obstante o número de pessoas expostas a um determinado medicamento e o número de eventos que não originaram internamento hospitalar permanecer desconhecido.

DISCUSSÃO GERAL, CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

Relativamente à segunda pergunta de investigação, não há conhecimento da existência de qualquer outro estudo, portanto podemos concluir que este é o primeiro trabalho nacional desenhado para entender os fenómenos de eventos adversos a medicamentos e a sua ocorrência do ponto de vista espacial e temporal. Esta análise contribuiu com dois resultados importantes: primeiro, considerando a sua variabilidade no espaço e no tempo dentro do país; e, segundo, o aumento da taxa de EAM para todo o período em análise, com todos os *clusters* a aumentarem acima da média nacional (7,8%).

A variação percentual anual média da taxa de eventos adversos no período de 2004 a 2013 foi de 7,8%, com todos os *clusters* identificados com tendência de aumento. No primeiro intervalo em análise, de 2004 a 2008, o aumento foi mais baixo, de 3,7%, mas no período de 2009 a 2013 observamos um aumento acelerado, atingindo um valor de 11,2%. As áreas críticas, identificadas através do *clustering* espaço-temporal, foram consistentes com os municípios com a taxa máxima obtida na abordagem descritiva (municípios pertencentes as regiões de Lisboa e Vale de Tejo e Centro do Portugal Continental). A análise de *clustering* espaço-temporal é a preferida para identificação das áreas críticas, mesmo com pequenos números, embora uma interpretação cuidadosa desses resultados deva ser considerada (234).

As áreas de alta incidência identificadas não se sobrepõem com os resultados das tendências, mas a análise conjunta desses resultados levanta perspetivas muito promissoras para futuras intervenções para controlar esse problema desafiador (Artigo II)

Os resultados do artigo II identificaram a região de Lisboa e Vale do Tejo como sendo uma área com uma taxa elevada de notificação de eventos adversos em doentes hospitalizados, assumindo *a priori* uma heterogeneidade nacional na identificação e notificação de EAM na BD GDH. Perante estes resultados, foi desenvolvido um estudo piloto no Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE para avaliar o comportamento, as atitudes e os conhecimentos dos profissionais de saúde face ao sistema de notificação voluntária de reações adversas a medicamentos.

Dos 85 questionários completos recebidos, 29 (34,12%) foram de profissionais de saúde de género masculino e 56 (65,88%) de género feminino. No que se refere à distribuição dos profissionais de saúde contam-se: 31 médicos (36,47%), 8 farmacêuticos (9,41%) e 46 enfermeiros (54,12%). A idade média dos participantes no estudo foi de 40,84 anos (DP 9,21) para médicos, 34,25 (DP 4,65) para farmacêuticos e 29,41 (DP 6,23) para enfermeiros. Em relação ao local de trabalho, 72,72% dos

DISCUSSÃO GERAL, CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

médicos e enfermeiros trabalham em vários departamentos de especialidades médicas. Dos profissionais de saúde que participaram no estudo, sessenta e três (74,11%) mostraram uma atitude adequada perante o sistema de notificação de reações adversas a medicamentos. Desses quarenta (63,49%) são do género feminino. Os farmacêuticos foram todos identificados com comportamento adequado.

Foram encontradas diferenças nas atitudes entre profissionais de saúde e algumas associações entre as atitudes e / ou conhecimentos e a subnotificação. Usando os “sete pecados” mortais descritos por Inman procurou-se identificar as diferenças entre os grupos de profissionais de saúde. **A insegurança** foi identificada como sendo uma atitude com diferença estatisticamente significativa entre médicos e farmacêuticos. **A desconfiança** mostrou diferenças significativas entre médicos e enfermeiros e ainda entre farmacêuticos e enfermeiros. A terceira atitude que influencia a notificação é **a indiferença** com diferença entre médicos e enfermeiros. Uma outra atitude identificada foi **a ambição** para publicação com diferença entre médicos com farmacêuticos e entre farmacêuticos com enfermeiros. **Os incentivos financeiros** foram identificados também como uma das atitudes com diferenças entre os médicos com farmacêuticos e médicos com enfermeiros. **A ignorância** surgiu também como uma das causas para a não notificação com diferenças de atitude entre médicos e enfermeiros e entre os farmacêuticos e enfermeiros. Por fim, **a letargia** mostrou-se ser a atitude onde existem diferenças entre todos os três grupos de profissionais (187).

Nos últimos anos em Portugal têm sido desenvolvidas várias campanhas de sensibilização junto dos profissionais de saúde para incentivar a notificação espontânea de RAM. Contudo, uma das principais limitações do sistema de notificação espontânea continua a ser a subnotificação, juntamente com o atraso na notificação, dificuldades na identificação e/ou comunicação de dados incompletos ou incorretos (179, 235).

Assim sendo, em termos nacionais são urgentes mais estudos nesta área, para melhor identificar os impedimentos para a notificação de RAM (23, 25), continuando a ser este método o menos dispendioso, o que melhor permite identificar as RAM raras e que abrange todos os medicamentos do mercado (Artigo III- submetido).

Em conclusão, entre as causas que podem conduzir ao prolongamento da hospitalização, não devemos esquecer a pouca consciencialização e alguma aceitação por parte dos médicos de que as reações adversas já existem aquando do internamento do doente ou inclusivamente serem a causa do internamento (236). O

uso inadequado e os erros de prescrição de alguns medicamentos representam um grande problema especialmente nos idosos, pois o número de hospitalizações causadas pelas reações adversas é superior em doentes com mais de 65 anos (228, 237, 238).

A percentagem de doentes que sofrem um ou mais eventos adversos durante o período de internamento varia entre 1,5% e 35%, conduzindo a um aumento do tempo de hospitalização e, indiretamente, a um aumento dos custos (236). A variedade desses resultados pode ser explicada pelo rigor e precisão dos métodos utilizados para detetar estes eventos. A incidência, os custos e a prevenção de eventos adversos em doentes hospitalizados foram estudados por diferentes equipas de investigadores, sendo estes estudos fontes valiosas para compilação de informações sobre eventos adversos (92, 95).

A evitabilidade dos eventos adversos tem sido estudada com o objetivo de preveni-los. Os eventos que são causados por erros de prescrição (interações medicamentosas, doses inadequadas, ajuste da dose em doentes com insuficiência renal ou hepática, monitorização inadequada), bem como outros erros de medicação que podem ocorrer durante a fase de administração, dispensa ou transcrição podem ser evitados. Uma revisão de vários estudos demonstrou que os internamentos devidos a eventos adversos evitáveis envolvem apenas algumas classes de medicamentos, incluindo anticoagulantes orais, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides e antiagregantes plaquetários (239-241).

Ao longo dos anos foram propostos e implementados vários programas para a deteção destes erros (242). A monitorização intensiva dos doentes durante o internamento e quantificação dos dados (92, 95), o uso de um sistema computadorizado para sinalização automática e a análise dos parâmetros laboratoriais anormais que podem estar associados a toxicidade hepática, renal, hematológica (84, 243), rastreio de alguns diagnósticos de alerta, a implementação de programas informáticos que analisam as bases de dados dos hospitais, são métodos frequentemente utilizados para a deteção de eventos adversos relacionados com a utilização dos medicamentos (244-246).

6.2. Conclusões

As principais conclusões do presente trabalho são:

DISCUSSÃO GERAL, CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

- A análise da **evolução das notificações espontâneas** enviadas à Agência Europeia do Medicamento e ao Sistema de Farmacovigilância Português, desde 2003, permitiu a identificação da tendência crescente, sendo esta ligeiramente mais acentuada a partir de 2006. Em 2013 o PBRR do Espaço Economico Europeu e o Português ultrapassaram a **barreira de 300 rym**, meta proposta para um sistema de farmacovigilância eficiente. O sistema nacional de farmacovigilância evoluiu nos últimos anos atingindo 552 rym em 2016. Os doentes contribuíram com 215 notificações (7,50%) para o Sistema de Farmacovigilância Nacional. Contudo, a taxa de **subnotificação de RAM em 2013 foi de 91%**.

- O número de **eventos adversos relacionados com a utilização dos medicamentos aumentou** na última década em Portugal, de 11 007 em 2004 para 18 750 em 2013 (taxa global de 1,46%). Foram identificadas 133 688 EAM, dos quais 128 604 eram RAM (96%). As reações adversas a medicamentos antineoplásicos e imunossupressores são as mais frequentes em Portugal. No entanto a utilização de medicamentos tranquilizantes benzodiazepínicos foram responsáveis pelo maior número de intoxicações involuntárias.

Os resultados mostraram que doentes com mais de 65 anos são os mais afetados pelos eventos adversos. As reações adversas a medicamentos seguiram o mesmo padrão de aumento dos EAM, com a maioria das reações adversas em doentes mais velhos. No entanto, as IAM foram mais frequentes em crianças e jovens até aos 18 anos, o que representa aproximadamente 40% de todas as intoxicações.

- **Municípios da região de Lisboa e Vale do Tejo e Centro de Portugal Continental** foram identificados como críticos, no que se refere o número de eventos adversos no período de 2004 a 2013. As áreas de alta incidência identificadas não se sobrepuseram com resultados de tendências.

A **variação média da taxa anual de EAM** no período de 2004 a 2013 foi de +7,8%, com todos os *clusters* com tendência crescente. No primeiro período em análise, de 2004 a 2008, o aumento foi menor no menor (+3,7%), mas no período de 2009 a 2013 observamos um aumento acelerado atingindo +11,2%.

- **As diferenças observadas entre os profissionais de saúde** demonstram incertezas acerca o tipo do RAM que deve ser notificada, com diferenças estatísticas significativas entre os grupos de profissionais de saúde. A maioria dos médicos e farmacêuticos acredita que apenas as RAM graves e inesperadas devem ser notificadas.

Foram identificadas diferenças de atitudes entre os profissionais de saúde e associação entre as atitudes e / ou conhecimento e a subnotificação.

6.3. Perspetivas Futuras

Os resultados deste trabalho de investigação produziram informações relevantes acerca dos eventos adversos a medicamentos em Portugal, podendo ser utilizados para um controlo mais eficiente deste problema desafiador de Saúde Pública. Embora os medicamentos representem um dos recursos para a prevenção e tratamento das doenças, na verdade, os medicamentos poderão também causar eventos adversos, mais ou menos graves, para os doentes. Portanto, o uso de medicamentos pode provocar também um impacto negativo na Saúde Pública.

A nossa investigação contribui para melhor identificar e quantificar o impacto dos eventos adversos nos internamentos hospitalares em Portugal. Porém, lacunas de investigação continuam a persistir nesta área.

Recomendações para investigações futuras:

1. Realização de uma revisão sistemática da literatura incluído os principais efeito adversos a medicamentos e os fatores de risco, aumentando desta forma a especificidade da investigação e consequentemente dos resultados.
2. Complementar este estudo com uma abordagem que procura identificar os laços de causalidade provável entre medicamentos e os eventos adversos.
3. Pesquisas futuras usando outras populações com várias comorbilidades associadas, medicação concomitante, estilos de vida ou predisposição genética, podem ser úteis para explicar essa variabilidade espaciotemporal, a fim de promover ações específicas e atualizadas de prevenção.
4. Estudar os fatores de risco, individuais e/ou contextuais, que possam explicar esta variabilidade espaço-temporal, a fim de criar atividades de prevenção e controlo locais.
5. Desenvolver ações de formação e/ou incentivo relativamente a identificação e notificação dos eventos adversos para os profissionais de saúde.

DISCUSSÃO GERAL, CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

6. Dar continuidade à investigação em subgrupos específicos de idade (crianças e idosos), para identificação dos fatores de risco associados a ocorrência de eventos adversos nestes indivíduos, permitindo desta forma atividades intervencionais direcionadas.
7. Alargar e adaptar o estudo para uma abordagem na sociedade em geral, procurando identificar os casos de eventos adversos relacionados com a utilização dos medicamentos que não causam ou surgem em contexto de internamento hospitalar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. What is Pharmacoepidemiology? In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. Pharmacoepidemiology: Wiley; 2012. p. 3-22.
2. Gordis L. Introduction. Epidemiology: Elsevier Health Sciences; 2008. p. 2-18.
3. Vallance P, Smart TG. The future of pharmacology. British journal of pharmacology. 2006;147 Suppl 1:S304-7.
4. Udaykumar P. Short textbook of pharmacology for dental and allied health sciences: Jaypee Brothers, Medical Publishers; 2008. 1-2 p.
5. Organization WH, Monitoring WCCfID. The Importance of Pharmacovigilance: World Health Organization; 2002. 41 p.
6. Hayes AW. Principles and Methods of Toxicology, Fifth Edition: Taylor & Francis; 2007. xxiii p.
7. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. Pharmacoepidemiology: An Introduction: Harvey Whitney Books Company; 1998.
8. Briz T. Epidemiologia e Saúde Pública. Revista Portuguesa de Saúde Pública 2009;Número especial 25 anos:31-50.
9. Organization WH. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. WHO Policy Perspectives on Medicines [Internet]. 2004. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>.
10. The Erice Manifesto: for global reform of the safety of medicines in patient care. Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience. 2007;30(3):187-90.
11. Handa M. Pharmacovigilance: An umbrella word for DRug safety. 2014 [Available from: <https://www.slideshare.net/ManinderHanda/pharmacovigilance-an-umbrella-word-for-drug-safety>].
12. Poluzzi E, Raschi E, Piccinni C, Ponti FD. Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS). In: Karahoca A, editor. Data Mining Applications in Engineering and Medicine. Rijeka: InTech; 2012. p. Ch. 12.
13. Elixhauser A, Owens P. Adverse Drug Events in U.S. Hospitals, 2004: Statistical Brief #29. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD)2006.
14. Organization WH. Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. World Health Organization and the Uppsala Monitoring Centre, Available online: www.who-umc.org/graphics/4807.pdf. 2000.
15. Moseley JN. Risk management : a European regulatory perspective. Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience. 2004;27(8):499-508.
16. Mann RD, Andrews EB. Pharmacovigilance. Wiley; 2007. p. 3-13.
17. Decreto 41448, de 18 de Dezembro, Decreto 41448 (1957).
18. Decreto-lei 72/91, de 8 de Fevereiro, Série I-A de 1991-02-08 (1991).
19. Despacho Normativo 107/92, de 27 de Junho, n.º 146/1992 (1992).
20. Medicamento AEd. Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas [cited 2015 15 de setembro]. Available from: <http://www.adrreports.eu/pt/background.html>

21. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) elects chair and vice-chair [press release]. European Medicines Agency 2012.
22. Conselho PEed. Código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. DIRECTIVA 2010/84/UE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO [Internet]. 2010 [cited 2013 15 October]:[74-99 pp.]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf.
23. Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;296(9):1086-93.
24. Herdeiro MT, Ribeiro-Vaz I, Ferreira M, Polonia J, Falcao A, Figueiras A. Workshop- and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting: a cluster-randomized trial in Portugal. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2012;35(8):655-65.
25. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polonia J, Figueiras A. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. *Revista de saude publica*. 2011;45(1):129-35.
26. Moulis G, Sommet A, Durrieu G, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Trends of reporting of 'serious'vs. 'non-serious' adverse drug reactions over time: a study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(1):201-4.
27. Stephens M. Introduction. In: Talbot JCC, Waller P, editors. *Stephens' detection of new adverse drug reactions*. Fifth Edition ed: Wiley; 2004. p. 1-88.
28. Bégaud B. *Dictionary of pharmacoepidemiology*: John Wiley; 2000. Available from: http://leg.ufpi.br/subsiteFiles/lapnex/arquivos/files/Dictionary_of_Pharmacoepidemiology.pdf.
29. The Safety of Medicines in Public Health Organization. *Pharmacovigilance an essencial tool.*: World Health Organization 2006.
30. *Pharmacoepidemiology* ISO. About Pharmacoepidemiology [Available from: <http://www.pharmacoepi.org/about/about.cfm>]
31. DIRECTIVA 93/39/CEE DO CONSELHO, 93/39/CEE (1993).
32. Alghabban A. *Dictionary of Pharmacovigilance*: Pharmaceutical Press; 2004. 147 p.
33. Edwards IR. What are the real lessons from Vioxx? *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2005;28(8):651-8.
34. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2002;25(6):467-71.
35. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004;329(7456):44-7.
36. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;285(4):437-43.
37. Szafir D, Lelouet H, Imbs JL. Prevention of drug-induced risks. *Therapie*. 2003;58(3):221-7.
38. Rawlins MD, Fracchia GN, Rodriguez-Farré E. EURO-ADR: Pharmacovigilance and research. A European perspective. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 1992;1(5):261-8.

39. Mann RD. Prescription-event monitoring--recent progress and future horizons. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;46(3):195-201.
40. Pirmohamed M, Park BK. Adverse drug reactions: back to the future. *British journal of clinical pharmacology*. 2003;55(5):486-92.
41. Agency EM. European public assessment reports 2013 [cited 2013 20 Novembro]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Fanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Withdrawn&status=Suspended&startLetter=A&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=Diseases&treeNumber=&searchGenericType=generics
42. Pintor-Marmol A, Baena MI, Fajardo PC, Sabater-Hernandez D, Saez-Benito L, Garcia-Cardenas MV, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21(8):799-809.
43. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. ICH - topic E2A [Internet]. 1994 19 dezembro 2016]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf.
44. Centre UM. Glossary of terms used in Pharmacovigilance 2013 [cited 2014 14 June]. Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>.
45. Saúde Md. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto - Estatuto do Medicamento. *Diário da República*. 2006;n.º 167/2006(Série I de 2006-08-30).
46. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*. 1990;336(8708):156-8.
47. Centre TUM, Monitoring WCCfID, Organization WH. *Dialogue in Pharmacovigilance: More Effective Communication: Uppsala Monitoring Centre (UMC); 2002*.
48. Lindquist M. The need for definitions in pharmacovigilance. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2007;30(10):825-30.
49. Development CARDROP, Boat TF, Field MJ, Policy BHS, Medicine I. *Rare Diseases and Orphan Products:: Accelerating Research and Development: National Academies Press; 2011*. 147-52 p.
50. Hedaya MA. *Basic Pharmacokinetics, Second Edition: Taylor & Francis; 2012*. xxxi-xxxii p.
51. Rosenbaum SE. *Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations: Wiley; 2011*. 1-6 p.
52. Lodola A, Stadler J. *Pharmaceutical Toxicology in Practice: A Guide to Non-clinical Development: Wiley; 2011*. 1-5 p.
53. Talbot JCC, Stephens M, D.B. Clinical Trials: Collection of Safety Data and Establishing the Adverse Drug Reaction Profile. In: Talbot J, Waller P, editors. *Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions: Wiley; 2004*. p. 167-233.
54. Gibbons JH. *Postmarketing surveillance of prescription drugs. DIANE Publishing. Report No.: 9781428924253*.
55. Organization WH, Monitoring WCCfID. *The Importance of Pharmacovigilance: World Health Organization; 2002*. 9-14 p.

56. Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Safety*. 1999;21(6):429-47.
57. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *Journal of internal medicine*. 1990;228(2):83-90.
58. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
59. Guidelines for preparing core clinical safety information on drug from CIOMS Working, Group III (1995).
60. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *American journal of hospital pharmacy*. 1992;49(9):2229-32.
61. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003;327(7425):1222-5.
62. JW RMT. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. *Textbook of Adverse Drug Reactions*: Oxford University Press; 1991. p. 10-31.
63. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(5):832-6.
64. Demoly P. [Drug allergies and drug hypersensitivities]. *La Revue du praticien*. 2007;57(12):1326-30.
65. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2000;22(6):415-23.
66. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting [Internet]. ICH - topic E2A. 1994 [cited 15 Setembro 2015]. Available from: <http://www.ich.org>.
67. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *American journal of hospital pharmacy*. 1994;51(18):2268-72.
68. Capellá D, Avila P, Cabeza L, Moreno V, Vidal X, Laporte J. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*. 1988;91:93-6.
69. Decreto-Lei 242/2002. Ministério da Saúde: Diário da República 2002.
70. van Grootheest AC, Edwards IR. Labelling and 'Dear Doctor' letters: are they noncommittal? *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2002;25(15):1051-5.
71. Dal Pan GJ, Blackburn S, Karwoski C. Risk Management. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology*: Wiley; 2012. p. 505-34.
72. Irey NS. Diagnostic problems in drug-induced diseases. *Annals of clinical and laboratory science*. 1976;6(3):272-7.
73. Shakir SAW. Causality and Correlations in Pharmacovigilance In: Talbot JA, J.K.; Stephens, D.B., editor. *Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice*: Wiley; 2011. p. 329-45.
74. Doherty MJ. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. *Respiratory Medicine CME*. 2009;2(2):63-7.

75. Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Family & community health*. 1982;5(2):58-67.
76. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1981;30(2):239-45.
77. Kramer MS, Hutchinson TA. The Yale algorithm. Special workshop--clinical. *Drug information journal*. 1984;18(3-4):283-91.
78. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1977;21(3):247-54.
79. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie*. 1985;40(2):111-8.
80. Center W-TUM. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Available from: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>].
81. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *European journal of clinical pharmacology*. 1998;54(4):315-21.
82. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965;58:295-300.
83. Tisdale JE, Miller DA, Pharmacists ASoH-S. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management: American Society of Health-System Pharmacists*; 2010. 18-9 p.
84. Azaz-Livshits T, Levy M, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;45(3):309-14.
85. van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2006;29(2):161-8.
86. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *French Pharmacovigilance Centres. BMJ*. 2000;320(7241):1036.
87. Alexopoulou A, Dourakis SP, Mantzoukis D, Pitsariotis T, Kandyli A, Deutsch M, et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *European journal of internal medicine*. 2008;19(7):505-10.
88. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.
89. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1991;266(20):2847-51.
90. Hallas J, Harvald B, Worm J, Beck-Nielsen J, Gram LF, Grodum E, et al. Drug related hospital admissions. Results from an intervention program. *European journal of clinical pharmacology*. 1993;45(3):199-203.
91. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2006;31(4):335-41.

92. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Begaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *European journal of clinical pharmacology*. 2000;56(2):181-6.
93. Bootman JL, Harrison DL, Cox E. The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. *Archives of internal medicine*. 1997;157(18):2089-96.
94. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1997;277(4):301-6.
95. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;45(3):301-8.
96. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *The Annals of pharmacotherapy*. 1993;27(7-8):832-40.
97. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *The New England journal of medicine*. 1991;324(6):370-6.
98. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2003;60(17):1750-9.
99. Jonsson AK, Hakkarainen KM, Spigset O, Druid H, Hiselius A, Hagg S. Preventable drug related mortality in a Swedish population. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(2):211-5.
100. Zoppi M, Braunschweig S, Kuenzi UP, Maibach R, Hoigne R. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974-1993, based on the data of Berne/St. Gallen. *European journal of clinical pharmacology*. 2000;56(5):427-30.
101. Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1977;237(9):879-81.
102. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 1997;16(6):355-65.
103. Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281(9):824-9.
104. Waller PC. Making the Most of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2006;98(3):320-3.
105. Lexchin J. Is there still a role for spontaneous reporting of adverse drug reactions? *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2006;174(2):191-2.
106. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2006;29(5):385-96.

107. Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2004;10(4):483-9.
108. Vallano A, Cereza G, Pedros C, Agusti A, Danes I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *British journal of clinical pharmacology*. 2005;60(6):653-8.
109. Cornelissen L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Expectations of general practitioners and specialist doctors regarding the feedback received after reporting an adverse drug reaction. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008;17(1):76-81.
110. Castel JM, Figueras A, Pedros C, Laporte JR, Capella D. Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2003;26(14):1049-55.
111. Backstrom M, Mjorndal T. A small economic inducement to stimulate increased reporting of adverse drug reactions--a way of dealing with an old problem? *European journal of clinical pharmacology*. 2006;62(5):381-5.
112. van Puijenbroek EP. Case reports and drug safety. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2006;29(8):643-5.
113. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards IR, Fernandez AM, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16(5):581-7.
114. Agency EM. Guideline on Risk Management System for Medicinal Product for Human Use. 14 November 2005 ed. London 2005.
115. INFARMED. Farmacovigilância em Portugal 2003.
116. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2000;22(2):161-8.
117. Waller P, Shaw M, Ho D, Shakir S, Ebrahim S. Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. *British journal of clinical pharmacology*. 2005;59(2):213-9.
118. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2000;25(5):355-61.
119. Schneeweiss S, Gottler M, Hasford J, Swoboda W, Hippus M, Hoffmann AK, et al. First results from an intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52(2):196-200.
120. Bates DW. Frequency, consequences and prevention of adverse drug events. *J Qual Clin Pract*. 1999;19(1):13-7.
121. Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Troger M, Azaz-Livshits T, et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. *Journal of internal medicine*. 2004;255(6):653-63.
122. Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton LV, Shakir SA. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet*. 2001;358(9296):1872-3.

123. Coulter DM. Signal generation in the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme: a combined clinical and statistical approach. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2002;25(6):433-9.
124. Ferreira G. Prescription-event monitoring: developments in signal detection. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2007;30(7):639-41.
125. Evans JM, MacDonald TM. Record-linkage for pharmacovigilance in Scotland. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;47(1):105-10.
126. Wood L, Martinez C. The general practice research database: role in pharmacovigilance. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2004;27(12):871-81.
127. Currie CJ, MacDonald TM. Use of routine healthcare data in safe and cost-effective drug use. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2000;22(2):97-102.
128. Holden WL. Benefit-risk analysis : a brief review and proposed quantitative approaches. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2003;26(12):853-62.
129. Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJ, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2007;82(2):157-66.
130. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Orre R. A data mining approach for signal detection and analysis. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2002;25(6):393-7.
131. Tisdale JE, Miller DA, Pharmacists ASoH-S. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management: American Society of Health-System Pharmacists; 2010.*
132. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1988;36(12):1092-8.
133. Cusack B, Nielson C, Vestal R. *Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. Avery's Drug treatment 4th ed Auckland, New Zealand: Adis International. 1997:173-223.*
134. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British journal of clinical pharmacology*. 2004;57(1):6-14.
135. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ: British Medical Journal*. 1998;316(7140):1295.
136. Shin J, Kayser SR, Langaee TY. Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009;66(7):625-37.
137. Mackichan JJ, Lee WLM. Factors Contributing to Drug-Induced Diseases. In: Tisdale JE, Miller DA, Pharmacists ASoH-S, editors. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management: American Society of Health-System Pharmacists; 2010.* p. 23-30.
138. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*. 2014;22(2):83-94.

139. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 1994;11(2):114-44.
140. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39(7-8):1161-8.
141. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Archives of internal medicine*. 1999;159(21):2553-60.
142. Thomson JA, Wang WC, Browning C, Kendig HL. Self-reported medication side effects in an older cohort living independently in the community--the Melbourne Longitudinal Study on Healthy Ageing (MELSHA): cross-sectional analysis of prevalence and risk factors. *BMC geriatrics*. 2010;10:37.
143. Routledge P. Adverse Drug Reactions and Interactions: Mechanisms, Risk factors, Detection, Management and Prevention. In: Stephens DB, Talbot J, Waller P, editors. *Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions*. England: Wiley; 2004. p. 91-125.
144. Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy*. 2009;29(6):680-90.
145. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(9):1107-16.
146. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(2):67-76.
147. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *American journal of clinical dermatology*. 2001;2(6):349-51.
148. Legato MJ. Women's health: not for women only. *International journal of fertility and women's medicine*. 1998;43(2):65-72.
149. Duncombe D, Wertheim EH, Skouteris H, Paxton SJ, Kelly L. How well do women adapt to changes in their body size and shape across the course of pregnancy? *Journal of health psychology*. 2008;13(4):503-15.
150. Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2008;48:303-32.
151. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management*: Pharmaceutical Press; 2008.
152. Ingram JR, Routledge P, Rhodes J, Marshall RW, Buss DC, Evans BK, et al. Nicotine enemas for treatment of ulcerative colitis: a study of the pharmacokinetics and adverse events associated with three doses of nicotine. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(8):859-65.
153. Hansten PD, Horn JR. *Drug Interactions Analysis and Management 2011*: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
154. Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Drud Interactions*. Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy: Oxford University Press; 1988. p. 158-71.
155. Florida Uo. College of Pharmacy Center for Drug Interaction Research and Education [cited 2016 12 de setembro]. Available from: <http://www.druginteractioncenter.org/>

156. Frankel EH. Drug interaction: Basic concepts. In: McCabe-Sellers B, Frankel EH, Wolfe JJ, editors. Handbook of Food-Drug Interactions: CRC Press; 2003. p. 25-32.
157. Papai K, Budai M, Ludanyi K, Antal I, Klebovich I. In vitro food-drug interaction study: Which milk component has a decreasing effect on the bioavailability of ciprofloxacin? Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2010;52(1):37-42.
158. Light KE, Hakkak R. Alcohol and nutrition. In: McCabe-Sellers B, Frankel EH, Wolfe JJ, editors. Handbook of Food-Drug Interactions: CRC Press; 2003. p. 167-91.
159. Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions: Elsevier; 2006.
160. Pirmohamed M. Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions. The AAPS journal. 2006;8(1):E20-6.
161. Ruppap TM, Conn VS, Russell CL. Medication adherence interventions for older adults: literature review. Research and theory for nursing practice. 2008;22(2):114-47.
162. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008(2).
163. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev. 2002(2):CD000011.
164. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2002;288(22):2868-79.
165. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. Medical care. 1998;36(8):1138-61.
166. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond CA. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? Drugs & aging. 2005;22(3):231-55.
167. Hicks RW, Cousins DD, Williams RL. Selected medication-error data from USP's MEDMARX program for 2002. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2004;61(10):993-1000.
168. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1995;274(1):29-34.
169. Basu A, Falcone JL, Tan HP, Hassan D, Dvorchik I, Bahri K, et al. Chronic allograft nephropathy score before sirolimus rescue predicts allograft function in renal transplant patients. Transplantation proceedings. 2007;39(1):94-8.
170. Srba J, Descikova V, Vlcek J. Adverse drug reactions: analysis of spontaneous reporting system in Europe in 2007-2009. European journal of clinical pharmacology. 2012;68(7):1057-63.
171. Europeia U. A história da União Europeia [Available from: http://europa.eu/about-eu/eu-history/index_pt.htm]
172. Administração Central do Sistema de Saúde IP, Porto FdMdUd. Portal de Codificação e dos GDH [cited 2017 10 de fevereiro]. Available from: http://portalcodgdh.min-saude.pt/index.php/Portal_da_Codifica%C3%A7%C3%A3o_Cl%C3%ADnica_e_dos_GDH:Sobre#cite_note-0.

173. International drug monitoring. The role of the hospital. World Health Organization technical report series. 1969;425:5-24.
174. Miguel A, Bernardo M, Freitas A, Lopes F, Azevedo L, Pereira AC. Detection of adverse drug reactions using hospital databases-a nationwide study in Portugal. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2013;22(8):907-13.
175. Burgess CL, Holman CD, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *The Medical journal of Australia*. 2005;182(6):267-70.
176. Nunes C. The space-time dimension in public health: from classical description to clustering analysis. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2008;28:5-14.
177. Couceiro L, Santana P, Nunes C. Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1445-54, i.
178. dos Santos Pernas SI, Herdeiro MT, Lopez-Gonzalez E, da Cruz e Silva OA, Figueiras A. Attitudes of Portuguese health professionals toward adverse drug reaction reporting. *International journal of clinical pharmacy*. 2012;34(5):693-8.
179. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2006;29(4):331-40.
180. Figueiras A, Tato F, Fontainas J, Gestal-Otero JJ. Influence of physicians' attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Medical care*. 1999;37(8):809-14.
181. Clark RC, Maxwell SR, Kerr S, Cuthbert M, Buchanan D, Steinke D, et al. The influence of primary care prescribing rates for new drugs on spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2007;30(4):357-66.
182. Balkrishnan R, Furberg CD. Developing an optimal approach to global drug safety. *Journal of internal medicine*. 2001;250(4):271-9.
183. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2005;28(8):731-40.
184. Pierfitte C, Begaud B, Lagnaoui R, Moore ND. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? *British journal of clinical pharmacology*. 1999;47(3):329-31.
185. Smith KM, Lawson AP, Tuteja S. Effect of internal reporting criteria on suspected adverse drug reactions submitted to MedWatch. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2006;63(10):949-52.
186. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Circular Informativa N.º 090/CD/8.1.4. Data: 26/04/2013 - Medicamentos sujeitos a monitorização adicional 2014 [cited 2015 4 de Fevereiro]. Available from: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8696266.PDF>.
187. Inman WH. Attitudes to adverse drug reaction reporting. *British journal of clinical pharmacology*. 1996;41(5):434-5.
188. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2005;28(9):825-33.

189. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2009;32(1):19-31.
190. Waller PBaPTPC. Regulatory Pharmacovigilance in the EU. In: Andrews RDMaEB, editor. *Pharmacovigilance: Second Edition*: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
191. WHO. withdrawn 1998 [Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad].
192. Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 1999;21(6):429-47.
193. INFARMED. Boletim de Farmacovigilância - Análise do 1º ano de Portal RAM 2013 [cited 2014 29 June]. Available from: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/ANALISE_PORTAL_RAM.
194. I.P. ANdMePdS. Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF): Notificações e Casos de RAM - Ano /2015. INFARMED 2016.
195. Madeira S, Melo M, Porto J, Monteiro S, Pereira de Moura JM, Alexandrino MB, et al. The diseases we cause: iatrogenic illness in a department of internal medicine. *European journal of internal medicine*. 2007;18(5):391-9.
196. Organization WH. Pharmacovigilance Toolkit [Available from: <http://pvtoolkit.org/pv-toolkit-2/#tab-id-2>].
197. Código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. DIRECTIVA 2010/84/UE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO [Internet]. 2010 [cited 2013 15 October]:[74-99 pp.]. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf.
198. Waller PC. Making the most of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2006;98(3):320-3.
199. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;48(4):623-7.
200. van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LT. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2002;11(3):205-10.
201. Morrison-Griffiths S, Walley TJ, Park BK, Breckenridge AM, Pirmohamed M. Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet*. 2003;361(9366):1347-8.
202. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *British journal of clinical pharmacology*. 2007;63(2):148-56.
203. Griffin JP, Weber JC. Voluntary systems of adverse reaction reporting--Part I. Adverse drug reactions and acute poisoning reviews. 1985;4(4):213-30.
204. Griffin JP, Weber JC. Voluntary systems of adverse reaction reporting--Part II. Adverse drug reactions and acute poisoning reviews. 1986;5(1):23-55.

205. Griffin JP, Weber JC. Voluntary systems of adverse reaction reporting--Part III. Adverse drug reactions and acute poisoning reviews. 1989;8(4):203-15.
206. Palleria C, Leporini C, Chimirri S, Marrazzo G, Sacchetta S, Bruno L, et al. Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two "challenging" case reports. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2013;4(Suppl 1):S66-72.
207. Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R, Nordkvist-Olsson T. Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *European journal of clinical pharmacology*. 2000;56(9-10):729-32.
208. Inman W. Assessment of drug safety problems. *Epidemiological issues in reported drug-induced illnesses*. 1976;153:154.
209. Inman WHW. *Monitoring for Drug Safety*. MTP Press; 1980. p. 13-47.
210. Scripcaru G, Mateus C, Nunes C. A decade of adverse drug events in Portuguese hospitals: space-time clustering and spatial variation in temporal trends. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2017;18(1):34.
211. Scripcaru G, Mateus C, Nunes C. Adverse drug events-Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. *PLoS one*. 2017;12(6):e0178626.
212. Inman W. Assessment of drug safety problems. In: Gent M, Shigematsu I, editors. *Epidemiological Issues in Reported Drug-induced Illnesses: SMON and Other Examples*: McMaster University Library Press; 1978. p. 17-24.
213. Mendes Marques JI, Polonia JM, Figueiras AG, Costa Santos CM, Herdeiro MT. Nurses' attitudes and spontaneous adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. *Journal of nursing management*. 2016;24(3):409-16.
214. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. *British journal of clinical pharmacology*. 1988;26(1):1-5.
215. Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2002;25(14):1035-44.
216. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy world & science : PWS*. 2002;24(2):46-54.
217. Rodriguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *PharmacoEconomics*. 2003;21(9):623-50.
218. Bateman DN, Sanders GL, Rawlins MD. Attitudes to adverse drug reaction reporting in the Northern Region. *British journal of clinical pharmacology*. 1992;34(5):421-6.
219. Belton KJ, Lewis SC, Payne S, Rawlins MD, Wood SM. Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *British journal of clinical pharmacology*. 1995;39(3):223-6.
220. Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *European journal of clinical pharmacology*. 1997;52(6):423-7.
221. Hasford J, Goettler M, Munter KH, Muller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(9):945-50.

222. Mackay FJ, Dunn NR, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. A comparison of fluvoxamine, fluoxetine, sertraline and paroxetine examined by observational cohort studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 1997;6(4):235-46.
223. Spigset O. Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: reports from a spontaneous reporting system. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 1999;20(3):277-87.
224. Layton D, Sinclair HK, Bond CM, Hannaford PC, Shakir SA. Pharmacovigilance of over-the-counter products based in community pharmacy: methodological issues from pilot work conducted in Hampshire and Grampian, UK. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2002;11(6):503-13.
225. Wijman CA, Beijer IS, van Dijk GW, Wijman MJ, van Gijn J. [Hypertensive encephalopathy: does not only occur at high blood pressure]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2002;146(21):969-73.
226. Mannesse CK, Derx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age and ageing*. 2000;29(1):35-9.
227. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs & aging*. 2009;26(6):475-82.
228. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs & aging*. 2005;22(9):767-77.
229. Somers A, Petrovic M, Robays H, Bogaert M. Reporting adverse drug reactions on a geriatric ward: a pilot project. *European journal of clinical pharmacology*. 2003;58(10):707-14.
230. Talbot JCC, Waller P. Stephens' detection of new adverse drug reactions. Talbot JCC, Stephens DB, Waller P, editors: Wiley; 2004. 1-3 p.
231. Atuah KN, Hughes D, Pirmohamed M. Clinical pharmacology: special safety considerations in drug development and pharmacovigilance. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2004;27(8):535-54.
232. Martin K, Bégaud B, Latry P, Miremont-Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. *British journal of clinical pharmacology*. 2004;57(1):86-92.
233. van Grootheest ACK, Edwards IR. Labelling and 'Dear Doctor' Letters. *Drug Safety*. 2002;25(15):1051-5.
234. Moraga P, Kulldorff M. Detection of spatial variations in temporal trends with a quadratic function. *Statistical methods in medical research*. 2013.
235. Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2004;13(7):483-7.
236. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : dimensions and consequences of a dilemma. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2003;26(5):353-62.
237. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Fourrier A, Merle L. Impact of hospitalisation in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs & aging*. 2006;23(1):49-59.

238. Page RL, 2nd, Ruscin JM. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(4):297-305.
239. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *British journal of clinical pharmacology*. 2007;63(2):136-47.
240. Ducharme MM, Boothby LA. Analysis of adverse drug reactions for preventability. *International journal of clinical practice*. 2007;61(1):157-61.
241. Cullen DJ, Bates DW, Leape LL, Adverse Drug Event Prevention Study G. Prevention of adverse drug events: a decade of progress in patient safety. *J Clin Anesth*. 2000;12(8):600-14.
242. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, Guidry JR, Leibowitz AI, Peirce JC, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;280(15):1317-20.
243. Tegeder I, Levy M, Muth-Selbach U, Oelkers R, Neumann F, Dormann H, et al. Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;47(5):557-64.
244. Murff HJ, Patel VL, Hripcsak G, Bates DW. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. *Journal of biomedical informatics*. 2003;36(1-2):131-43.
245. Jordan S, Knight J, Pointon D. Monitoring adverse drug reactions: scales, profiles, and checklists. *Int Nurs Rev*. 2004;51(4):208-21.
246. Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *British journal of clinical pharmacology*. 2006;62(2):225-31.

ANEXOS



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
Escola Nacional de Saúde Pública

Lisboa, -----

Ao Presidente do Conselho de Administração do Hospital Professor Doutor Fernando
Fonseca, EPE
IC 19, 2720-276 Amadora

Assunto: Preenchimento de um questionário

Exmo. Doutor Luís Marques

Vimos pela presente, dar-vos conhecimento de um estudo farmacoepidemiológico que estamos a realizar na Escola Nacional de Saúde Pública (Universidade Nova de Lisboa), sobre **"Reações adversas a Medicamentos em Portugal. Caracterização espaço-temporal dos eventos e das atitudes"** e solicitar desde já a vossa colaboração.

O projeto é desenvolvido pela aluna de doutoramento Gianina Scripcaru e deu origem a uma submissão à Fundação para a Ciência e a Tecnologia que foi aprovado (Ref. SFRH/BD/79860/2011), tendo-se iniciado em 1 de Janeiro de 2012 orientado pela Professora Doutora Carla Nunes.

O presente estudo tem por objetivos:

- a identificação das reações adversas nos últimos 10 anos em Portugal utilizando a base de dados dos internamentos - Grupos de diagnóstico Homogêneos (GDH).
- a identificação de áreas (espaço e tempo) de elevada e baixa incidência de internamentos com eventos adversos. Pretende-se responder as perguntas quem é afetado (caracterização sociodemográfica), onde (ao nível de municípios), quando (ano).
- a atitude dos profissionais de saúde face à notificação espontânea de reações adversas a medicamentos (RAM). Pretende-se conhecer qual o grau de adesão a estes sistemas, para onde notificam e quais as principais limitações que consideram para a eventual não notificação.

Neste sentido para a realização do terceiro objetivo do estudo pedimos a vossa colaboração para identificar e avaliar as atitudes e opiniões dos profissionais de saúde face a notificação espontânea de Reações Adversas a Medicamentos através da distribuição de três categorias de questionários, para médicos, farmacêuticos e enfermeiros no Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE.

Procuramos identificar os fatores relacionados com a sub-notificação espontânea de RAM, identificando e avaliando os conhecimentos e atitudes dos profissionais de saúde face à notificação, através de um questionário auto-administrado. Os questionários serão enviados para os profissionais de saúde selecionados para o estudo (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) acompanhados de uma carta informativa acerca dos objetivos e importância da participação no mesmo. A participação no estudo é facultativa e atende aos procedimentos elementares éticos e deontológicos. Mais se informa que será solicitada a cada profissional de saúde o seu consentimento para participação no referido estudo. O questionário é anónimo e garantimos a confidencialidade absoluta dos dados obtidos. A informação recolhida só será apresentada de maneira agrupada e utilizada unicamente para fins científico-académicos. Comprometemo-nos desde já enviar os artigos a que der lugar este estudo.

O questionário consiste em duas páginas estando dividido em três categorias: (1) **conhecimentos e atitudes** associados com a notificação de RAM (médicos e farmacêuticos 15 questões; enfermeiros 16 questões); (2) utilização do sistema de notificação espontânea de RAM (três questões); (3) **informação pessoal e profissional**, tal como idade, género, local de trabalho, tipo de atividade, especialidade, numero medio de medicamentos administrados/dispensados/prescritos diariamente. O questionário inclui ainda uma secção com as instruções sobre o preenchimento do questionário.

Informamos que os questionários a serem utilizados neste estudo encontram-se devidamente validados e são adaptados de Herdeiro MT *et al* (médicos e farmacêuticos) e dos Santos Pernas SI *et al* (enfermeiros). Gostaríamos ainda, de dar conhecimento de que estudos semelhante a este foram já realizados na população de Médicos, Farmacêuticos e Enfermeiros afeta a Região Norte e Centro de Portugal dando lugar às seguintes publicações em revistas internacionais:

- dos Santos Pernas SI, Herdeiro MT, Lopez-Gonzalez E, da Cruz e Silva OA, Figueiras A. Attitudes of Portuguese health professionals toward adverse drug reaction reporting. *International journal of clinical pharmacy*. 2012;34(5):693-8. Epub 2012/09/01.

- Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2008;31(4):335-44. Epub 2008/03/28.

- Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2006;29(4):331-40. Epub 2006/03/30.

- Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2005;28(9):825-33. Epub 2005/08/27.

- Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2004;10(4):483-9. Epub 2004/10/16.

Estamos ao dispor para qualquer esclarecimento adicional, que julguem necessário.

Agradecemos antecipadamente a sua colaboração, enviamos os melhores cumprimentos,

| | |
|---|---|
| <p>Prof. Doutora Carla Nunes Prof. Auxiliar com Agregação Escola Nacional de Saúde Pública Universidade Nova de Lisboa Email: cnunes@ensp.unl.pt</p> | <p>Gianina Scripcaru Investigadora/Farmacêutica Escola Nacional de Saúde Pública Universidade Nova de Lisboa Tlm:961858095/Email:g.scripcaru@ensp.unl.pt</p> |
|---|---|



PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA

| |
|--|
| TÍPC DE ESTUDO: Estudo FÁRMACO-EPIDEMIOLÓGICO |
| TÍTULO DO ESTUDO: Reações adversas a medicamentos em Portugal. Caracterização espaço-temporal dos eventos e das atitudes |
| Após reunião de 25 de Março de 2015, estando o estudo de acordo com as normas de submissão impostas por esta CE, deliberou-se emitir parecer favorável sobre a realização do mesmo. |

Ouvindo o Relator, o processo foi votado pelos Membros da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE, presentes em reunião de 25 de Março de 2015:

| | |
|------------|----------------------|
| Presidente | Dr. Silva Pereira |
| Vogais | Dr. Pedro Laranjeira |
| | Enf.ª Helena Cardoso |
| | Pe. José Barros |

Mais se declara que a Comissão de Ética para a Saúde do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE, cumpre com as Normas da Boa Prática Clínica.

Pelo exposto, emitiu-se a 1 de Abril de 2015, **Parecer Favorável**.

O Presidente da Comissão de Ética

Dr. José Silva Pereira

COMISSÃO DE ÉTICA



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Escola Nacional de Saúde Pública

Lisboa, _____

Exmo. Sr(a) Médico (a), Farmacêutico (a), Enfermeiro (a)

Vimos pela presente, dar-vos conhecimento de um estudo farmacoepidemiológico que estamos a realizar na Escola Nacional de Saúde Pública (Universidade Nova de Lisboa), sobre "**Reações adversas a Medicamentos em Portugal. Caracterização espaço-temporal dos eventos e das atitudes**" no âmbito de um doutoramento em Saúde Pública, elaborado pela **Dra. Gianina Scripcaru** e coordenado pela **Professora Doutora Carla Nunes**, e solicitar desde já a vossa colaboração.

Como sabe, a Notificação Espontânea por parte dos profissionais de saúde, através das Fichas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), constitui o método mais usado e universalmente aceite para a deteção de RAM relacionadas com a utilização de medicamentos recentemente comercializados e de RAM raras ou inesperadas. Neste contexto é essencial um melhor conhecimento das razões que condicionam ou promovem a sua notificação.

De ponto de vista metodológico deste estudo, é fundamental que haja uma participação significativa e uma elevada qualidade das respostas. Por isto, agradecemos que dedique cinco minutos do seu tempo ao questionário que juntamos, o qual foi desenhado a pensar num rápido e fácil preenchimento. O questionário é anónimo e garantimos a confidencialidade absoluta dos dados. A informação recolhida só será apresentada de maneira agrupada e utilizada unicamente para fins científico-académicos.

No cabeçalho do questionário, encontrará as instruções para o seu correto preenchimento, que agradecemos leia atentamente. Se tiver alguma dúvida ou problema durante o preenchimento do questionário, pode contactar através do e-mail: g.scripcaru@ensp.unl.pt ou cnunes@ensp.unl.pt ou tlm. 961858095.

Agradecemos antecipadamente a sua colaboração, apresentamos os melhores cumprimentos,

Prof. Doutora Carla Nunes

Prof. Auxiliar com Agregação

Escola Nacional de Saúde Pública

Universidade Nova de Lisboa

Gianina Scripcaru

Investigadora/Farmacêutica

Escola Nacional de Saúde Pública

Universidade Nova de Lisboa

QUESTIONÁRIO¹ MÉDICOS Nº: _____

| INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO | TOTALMENTE EM DESACORDO | TOTALMENTE DE ACORDO |
|---|---|----------------------|
| <p>Na coluna da esquerda, encontram-se afirmações relativas a Notificação de Reações Medicamentosas Adversas, sobre quais pedimos que emita a sua opinião.</p> <p>Na coluna direita, à frente de cada afirmação, apresenta-se uma escala gradual na qual deverá marcar com uma X o lugar que, na sua opinião, representa o seu grau de acordo com cada afirmação. Se estiver totalmente em desacordo com cada afirmação, deverá marcar o X no extremo esquerdo, da escala e, à medida que aumente o seu grau de concordância com cada afirmação deverá marcar a X sucessivamente mais à direita.</p> | <p>_____</p> <p>0 100</p> <p>_____</p> <p>0 X 100</p> <p>_____</p> <p>0 X 100</p> | |

NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

| | Totalmente em desacordo | Totalmente de acordo |
|---|-------------------------|----------------------|
| Acho que as reações adversas graves já se encontram descritas, na sua maioria, antes da entrada no mercado do medicamento. | _____ | _____ |
| É-me praticamente impossível determinar se um medicamento específico é responsável por uma determinada reação adversa. | _____ | _____ |
| Só notifico uma reação adversa se estiver seguro (a) de que está relacionada com um medicamento específico. | _____ | _____ |
| Uma reação adversa a um medicamento, notificada por um único profissional, não pode trazer muita informação ao conhecimento científico. | _____ | _____ |
| Quando consulto revistas científicas interesso-me por artigos sobre reações adversas a medicamentos. | _____ | _____ |
| Notificaria mais reações adversas a medicamento se o sistema de notificação fosse mais simples. | _____ | _____ |
| Penso que a maneira mais adequada de notificar uma reação adversa a medicamentos é reportá-la para as revistas científicas. | _____ | _____ |
| Os profissionais que participam na notificação de reações adversas deveriam ser compensados economicamente. | _____ | _____ |
| Faz parte das minhas obrigações profissionais notificar as reações adversas a medicamentos. | _____ | _____ |
| Acho que, notificar reações adversas a medicamentos, pode pôr em risco a minha carreira profissional. | _____ | _____ |

| | |
|--|-------|
| Penso que só devem ser notificadas as reações adversas a medicamentos graves e inesperadas. | _____ |
| Em geral, disponho de pouco tempo para preenchimento das fichas de notificação. | _____ |
| Em geral, disponho de pouco tempo para poder ponderar o contributo específico do medicamento face a outros fatores, na reação adversa. | _____ |
| Desconheço a utilização que se dá a informação fornecida nas fichas de notificação. | _____ |
| Comento com representantes da Indústria Farmacêutica possíveis reações adversas dos seus medicamentos. | _____ |

PROGRAMA DE NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE REAÇÃO ADVERSAS

| | |
|---|---|
| Em alguma ocasião, teve de notificar reação adversas e não dispunha da ficha de notificação? Aconteceu-lhe alguma vez suspeitar de uma reação adversa a um medicamento, mas não chegar a preencher a ficha de notificação, mesmo dispondo dela? Alguma vez preencheu as fichas de notificação, que não chegou a enviar por causas distintas? | Sim <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Não |
| | Sim <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Não |
| | Sim <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Não |

PARA FINALIZAR, ALGUMAS PERGUNTAS DE CARÁTER GERAL

Que idade tem? _____ anos

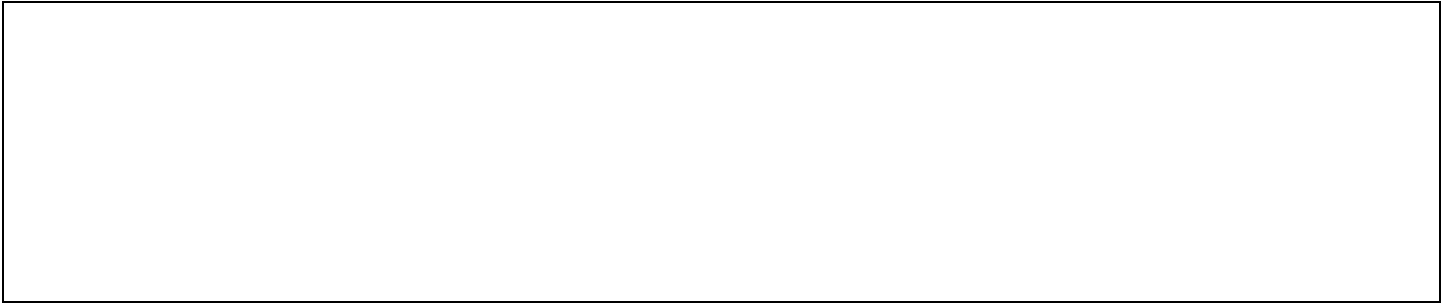
Sexo: F M

Qual é a sua especialidade? _____

Qual é o serviço onde exerce funções? _____

Aproximadamente, quantos medicamentos prescreve por dia? _____

SUGESTÕES QUE GOSTARIA DE FAZER SOBRE O PROGRAMA DE NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE REAÇÕES ADVERSAS



MUITO OBRIGADA PELA SUA COLABORAÇÃO.

- Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience. 2005;28(9):825-33. Epub 2005/08/27.

QUESTIONÁRIO¹ ENFERMEIROS Nº: _____

| INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO | TOTALMENTE EM DESACORDO | TOTALMENTE DE ACORDO |
|--|-------------------------|----------------------|
| Na coluna da esquerda, encontram-se afirmações relativas a Notificação de Reações Medicamentosas Adversas , sobre quais pedimos que emita a sua opinião. | ----- 0 | 100 |
| Na coluna direita, à frente de cada afirmação, apresenta-se uma escala gradual na qual deverá marcar com uma X o lugar que, na sua opinião, representa o seu grau de acordo com cada afirmação. Se estiver totalmente em desacordo com cada afirmação, deverá marcar o X no extremo esquerdo, da escala e, à medida que aumente o seu grau de concordância com cada afirmação deverá marcar a X sucessivamente mais à direita. | ----- 0 X | 100 |
| | ----- 0 | 100 X |

NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

| | Totalmente em desacordo | Totalmente de acordo |
|---|-------------------------|----------------------|
| Acho que as reações adversas graves já se encontram descritas, na sua maioria, antes da entrada no mercado do medicamento. | ----- | ----- |
| É-me praticamente impossível determinar se um medicamento específico é responsável por uma determinada reação adversa. | ----- | ----- |
| Só notifico uma reação adversa se estiver seguro (a) de que está relacionada com um medicamento específico. | ----- | ----- |
| Uma reação adversa a um medicamento, notificada por um único profissional, não pode trazer muita informação ao conhecimento científico. | ----- | ----- |
| Quando consulto revistas científicas interesse-me por artigos sobre reações adversas a medicamentos. | ----- | ----- |
| Notificaria mais reações adversas a medicamento se o sistema de notificação fosse mais simples. | ----- | ----- |
| Penso que a maneira mais adequada de notificar uma reação adversa a medicamentos é reportá-la ao médico prescritor. | ----- | ----- |
| Os profissionais que participam na notificação de reações adversas deveriam ser compensados economicamente. | ----- | ----- |
| Faz parte das minhas obrigações profissionais notificar as reações adversas a medicamentos. | ----- | ----- |
| Acho que, notificar reações adversas a medicamentos, pode pôr em risco a minha carreira profissional. | ----- | ----- |
| Penso que só devem ser notificadas as reações adversas a medicamentos graves e inesperadas. | ----- | ----- |

| | |
|--|-------|
| Em geral, disponho de pouco tempo para preenchimento das fichas de notificação. | _____ |
| Em geral, disponho de pouco tempo para poder ponderar o contributo específico do medicamento face a outros fatores, na reação adversa. | _____ |
| Desconheço a utilização que se dá a informação fornecida nas fichas de notificação. | _____ |
| Comento com representantes da Indústria Farmacêutica possíveis reações adversas dos seus medicamentos. | _____ |
| Acho que a notificação de reações adversas deverá ser da responsabilidade de quem tem o direito de prescrever | _____ |

PROGRAMA DE NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE REAÇÃO ADVERSAS

| | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Em alguma ocasião, teve de notificar reação adversas e não dispunha da ficha de notificação? | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| Aconteceu-lhe alguma vez suspeitar de uma reação adversa a um medicamento, mas não chegar a preencher a ficha de notificação, mesmo dispondo dela? | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| Alguma vez preencheu as fichas de notificação, que não chegou a enviar por causas distintas? | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |

PARA FINALIZAR, ALGUMAS PERGUNTAS DE CARÁTER GERAL

Que idade tem? _____ anos

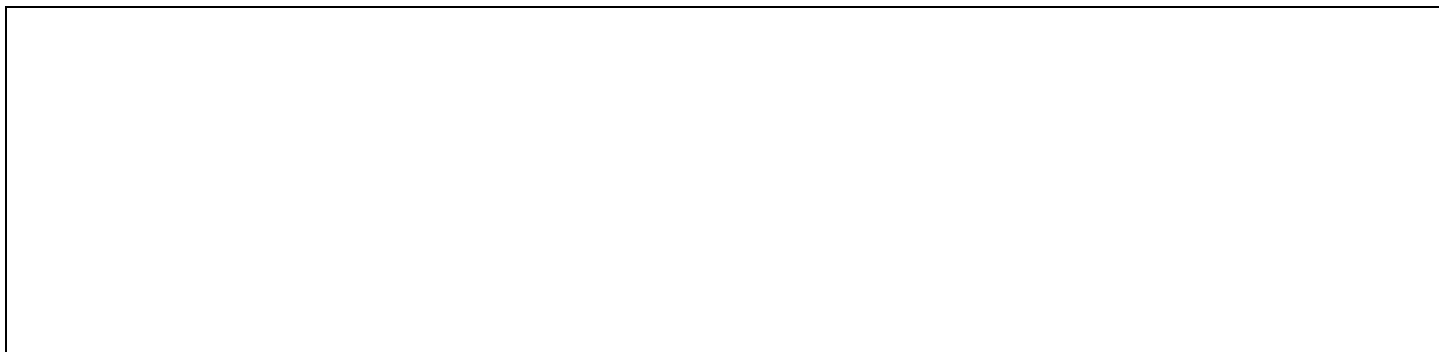
Sexo:

Qual é a sua especialidade? _____

Qual é o serviço onde exerce funções? _____

Aproximadamente, quantos medicamentos administra por dia? _____

SUGESTÕES QUE GOSTARIA DE FAZER SOBRE O PROGRAMA DE NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE REAÇÕES ADVERSAS



MUITO OBRIGADA PELA SUA COLABORAÇÃO.

- dos Santos Pernas SI, Herdeiro MT, Lopez-Gonzalez E, da Cruz e Silva OA, Figueiras A. Attitudes of Portuguese health professionals toward adverse drug reaction reporting. International journal of clinical pharmacy. 2012;34(5):693-8. Epub 2012/09/01.

QUESTIONÁRIO¹ FARMACÊUTICOS Nº: _____

| INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO | TOTALMENTE EM DESACORDO | TOTALMENTE DE ACORDO |
|---|----------------------------|-------------------------|
| <p>Na coluna da esquerda, encontram-se afirmações relativas a Notificação de Reações Medicamentosas Adversas, sobre quais pedimos que emita a sua opinião.</p> <p>Na coluna direita, à frente de cada afirmação, apresenta-se uma escala gradual na qual deverá marcar com uma X o lugar que, na sua opinião, representa o seu grau de acordo com cada afirmação. Se estiver totalmente em desacordo com cada afirmação, deverá marcar o X no extremo esquerdo, da escala e, à medida que aumente o seu grau de concordância com cada afirmação deverá marcar a X sucessivamente mais à direita.</p> | | |

NOTIFICAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

| | Totalmente em desacordo | Totalmente de acordo |
|---|----------------------------|-------------------------|
| Acho que as reações adversas graves já se encontram descritas, na sua maioria, antes da entrada no mercado do medicamento. | | |
| É-me praticamente impossível determinar se um medicamento específico é responsável por uma determinada reação adversa. | | |
| Só notifico uma reação adversa se estiver seguro (a) de que está relacionada com um medicamento específico. | | |
| Uma reação adversa a um medicamento, notificada por um único profissional, não pode trazer muita informação ao conhecimento científico. | | |
| Quando consulto revistas científicas interesse-me por artigos sobre reações adversas a medicamentos. | | |
| Notificaria mais reações adversas a medicamento se o sistema de notificação fosse mais simples. | | |
| Penso que a maneira mais adequada de notificar uma reação adversa a medicamentos é reportá-la para as revistas científicas. | | |
| Os profissionais que participam na notificação de reações adversas deveriam ser compensados economicamente. | | |
| Faz parte das minhas obrigações profissionais notificar as reações adversas a medicamentos. | | |
| Acho que, notificar reações adversas a medicamentos, pode pôr em risco a minha carreira profissional. | | |
| Penso que só devem ser notificadas as reações adversas a medicamentos graves e inesperadas. | | |

| | |
|--|-------|
| Em geral, disponho de pouco tempo para preenchimento das fichas de notificação. | _____ |
| Em geral, disponho de pouco tempo para poder ponderar o contributo específico do medicamento face a outros fatores, na reação adversa. | _____ |
| Desconheço a utilização que se dá a informação fornecida nas fichas de notificação. | _____ |
| Comento com representantes da Indústria Farmacêutica possíveis reações adversas dos seus medicamentos. | _____ |

PROGRAMA DE NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE REAÇÃO ADVERSAS

| | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Em alguma ocasião, teve de notificar reação adversas e não dispunha da ficha de notificação? Aconteceu-lhe alguma vez suspeitar de uma reação adversa a um medicamento, mas não chegar a preencher a ficha de notificação, mesmo dispondo dela? Alguma vez preencheu as fichas de notificação, que não chegou a enviar por causas distintas? | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |
| | Sim <input type="checkbox"/> | Não <input type="checkbox"/> |

PARA FINALIZAR, ALGUMAS PERGUNTAS DE CARÁTER GERAL

Que idade tem? _____anos

Sexo: F M

Qual é a sua especialidade? _____

Qual é o serviço onde exerce funções? _____

Aproximadamente, quantos medicamentos dispensa por dia? _____

SUGESTÕES QUE GOSTARIA DE FAZER SOBRE O PROGRAMA DE NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE REAÇÕES ADVERSAS

MUITO OBRIGADA PELA SUA COLABORAÇÃO.

- ¹Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience. 2006;29(4):331-40. Epub 2006/03/30.