



2ª ed

MEDS

Caracterização de reacções adversas a medicamentos notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Norte pelo Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de São João do Porto

Maria João Baldaia Enes da Costa

MESTRADO EM
EVIDÊNCIA E DECISÃO EM SAÚDE
2º CICLO DE ESTUDOS

Janeiro | 2012

2ª ed

MEDS

Caracterização de reacções adversas a medicamentos notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Norte pelo Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de São João do Porto

Maria João Baldaia Enes da Costa

MESTRADO EM
EVIDÊNCIA E DECISÃO EM SAÚDE
2º CICLO DE ESTUDOS

ORIENTADORES:

Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro

Dra. Josefina Rodrigues Cernadas

Janeiro | 2012

Agradecimentos

Esta tese resultou de um conjunto de oportunidades, colaborações, auxílios e solidariedades, sem as quais teria sido impossível a sua realização.

Ao Coordenador da Unidade de Farmacovigilância do Norte, Prof. Doutor Jorge Polónia, por permitir a realização desta tese.

Ao Director do Serviço de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina do Porto, Prof. Doutor Altamiro da Costa Pereira pela proximidade e disponibilidade para com os alunos do Mestrado Evidência e Decisão em Saúde.

À orientadora da tese, Prof. Doutora Teresa Herdeiro por toda a ajuda crucial e determinante na realização deste trabalho.

À co-orientadora da tese, Dr.^a Josefina Rodrigues Cernadas do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de São João do Porto, por todo o apoio prestado na realização desta tese.

Ao director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de São João do Porto, Dr. José Plácido, pelo apoio à realização desta tese.

À Mestre Inês Vaz da Unidade de Farmacovigilância do Norte, por toda a ajuda na recolha dos dados das fichas de notificação.

A todo o corpo docente do Mestrado Evidência e Decisão em Saúde.

A todos os colegas do Mestrado Evidência e Decisão em Saúde.

E por último, mas não os últimos, a Deus, à minha família e aos meus amigos.

A todos, muito obrigada!

Sumário

As reacções adversas a medicamentos (RAM) constituem um problema de saúde pública relevante, sendo uma importante causa de mortalidade e morbilidade, pelo que a existência de um sistema de vigilância dos medicamentos se revela de extrema importância.

Os objectivos deste estudo foram a caracterização das reacções adversas a medicamentos (RAM) notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), pelo Serviço de Imunoalergologia (SIA) do Centro Hospitalar de São João, dos doentes e ainda a comparação dos resultados de dois sistemas de imputação de causalidade, do aplicado pela Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN) da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, e o utilizado pelo SIA.

Foi desenvolvido um estudo observacional retrospectivo, descritivo, baseado num sistema de notificação espontânea. Este incidiu sobre os doentes do SIA, sobre os quais foram notificadas suspeitas de RAM. O critério de exclusão foi a ausência de informação necessária ao estudo. Foi realizada a caracterização das RAM e dos doentes, e ainda a comparação dos resultados dos sistemas de imputação de causalidade aplicados pela UFN e pelo SIA, com cálculo do coeficiente kappa *weighted*.

Relativamente à idade a população estudada apresentou uma mediana de 41 anos, sendo 73,2% do sexo feminino. As doenças concomitantes mais frequentes foram a rinite alérgica e a asma. As RAM estudadas foram todas do tipo B, 89,6% graves, 86,4% não descritas nos resumos das características dos medicamentos, e 2,6% em medicamentos que estão no mercado há menos de dois anos. Os grupos farmacoterapêuticos mais representados foram os anti-inflamatórios não esteróides (56,8%) e os antibióticos (27,2%). Os sintomas cutâneos foram 61,24% do total de sintomas notificados. As RAM que ocorreram até 1 hora após administração representaram 52,9% dos casos. A orientação mais comum após aparecimento de uma RAM foi a suspensão do medicamento (80%), seguida da prescrição de anti-histamínicos (42,2%). O kappa *weighted* obtido foi de 0,08 (intervalo de confiança 95%: 0-0,21).

A informação incompleta foi uma causa importante de viéses, pelo que seria interessante prosseguir com um estudo observacional prospectivo.

Abstract

Adverse drugs reactions (ADR) are a relevant public health problem, and a major cause of mortality and morbidity. Consequently, the ADR surveillance systems are extremely important.

The main objective of this study was the characterization of ADR, notified by the Imunoalergology Department (ID) from the Hospital of São João (Oporto), to the North Pharmacovigilance Unit (NPU) of the Medical School of Oporto, Oporto University. The secondary objective was to compare the results obtained by two causality assessment systems, the one applied by the NPU, and the other applied by the UIA.

An observational retrospective study was conducted, descriptive and based in a spontaneous report system. Participants were all the patients from the ID, with notified suspected ADR. The exclusion criteria was the insufficient information in the notification reports. The ADR and patient characterization was made, and the results obtained by the two causality assessment systems were compared with coefficient kappa weighted determination.

The studied population presented a median age of 41 years, with a higher representation of the female gender (73,2%). Allergic rhinitis and asthma were the most frequent comorbidities. All the studied ADR were type B, 89,6% serious, 86,4% non referred in the summary of products characteristics and 2,6% associated with drugs that presented less than two years in the market. The most represented drug classes were the non steroidal anti-inflammatory (56,8%) and antibiotics (27,2%). Skin complaints represented 61,24% of the total notified signs. Occurring in less than one hour after intake ADR represented 52,9% of the cases. Following ADR the most frequent treatment orientation was drug interruption (80%), followed by the prescription of anti-histaminics (42,2%). Obtained coefficient kappa weighted was 0,08 (95% confidence interval: 0-0,21).

Incomplete information was an important bias source. For this reason it is recommended to continue with a prospective observational study.

Preâmbulo

As reacções adversas a medicamentos (RAM) constituem um problema de saúde pública relevante, sendo uma importante causa de mortalidade e morbidade, pelo que a existência de um sistema de vigilância dos medicamentos se revela de extrema importância.

O estudo das reacções adversas aos medicamentos (RAM) com caracterização dos doentes, assim como das RAM manifestadas, permite proporcionar um mais amplo e melhor conhecimento destas ocorrências.

Pretende-se realizar um estudo de farmacoepidemiologia, observacional retrospectivo, descritivo, das RAM notificadas pelo Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de São João, à Unidade de Farmacovigilância do Norte. Os objectivos deste estudo são a caracterização das RAM e dos doentes, assim como, a comparação dos resultados dos sistemas de imputação de causalidade da Unidade de Farmacovigilância do Norte e do Serviço de Imunoalergologia.

Espera-se que os resultados contribuam para um maior conhecimento das características das RAM notificadas pelo SIA à UFN.

A nível pessoal, a relevância deste estudo prende-se com a oportunidade de adquirir conhecimentos e experiência, úteis para uma futura aplicação deste tipo de estudos no âmbito da Medicina Veterinária, em particular a nível local (agrupamentos veterinários e cooperativas agrícolas).

Índice

Agradecimentos	iii
Sumário	iv
Abstract	vi
Preâmbulo	vii
Índice	viii
Acrónimos	x
Índice de figuras	xi
Índice de tabelas	xii
Organização da tese	xiii
Resultados científicos e financeiros	xiv
1. Introdução / Motivação	1
2. Objectivos	3
3. Estado da arte	4
3.1. Farmacovigilância	4
3.2. Reacção adversa a medicamentos	6
4. Material e Métodos	9
4.1. População.....	9
4.2. Variáveis	9
4.2.1. Caracterização da população	9
4.2.2. Caracterização das reacções adversas a medicamentos.....	10
4.3. Recolha de dados	14
4.4. Análise dos dados	15
5. Resultados	16
5.1. Caracterização da população.....	16
5.1.1. Caracterização sociodemográfica do doente	16

5.1.2.	Doenças concomitantes.....	17
5.1.3.	Antecedentes de reacção adversa a medicamentos	18
5.2.	Caracterização das reacções adversas a medicamentos	19
5.2.1.	Tipo.....	19
5.2.2.	Gravidade.....	19
5.2.3.	Esperada vs Não esperada.....	21
5.2.4.	Medicamento com AIM recente.....	21
5.2.5.	Grupo farmacoterapêutico	22
5.2.6.	Descrição de acordo com o MedDRA	22
5.2.7.	Tempo de início	23
5.2.8.	Duração	23
5.2.9.	Tratamento.....	24
5.2.10.	Reintrodução do mesmo fármaco.....	24
5.2.11.	Imputação de causalidade.....	24
6.	Discussão	26
6.1.	Metodologia.....	26
6.2.	Resultados.....	27
7.	Conclusões	31
8.	Trabalho futuro	32
9.	Referências	33
Anexos	38	
	Anexo I: Grupos farmacoterapêuticos dos fármacos das reacções adversas a medicamentos notificadas	38
	Anexo II: Princípios activos descritos nas reacções adversas a medicamentos notificadas	40
	Anexo III: Descrição das reacções adversas a medicamentos notificadas de acordo com o MedDra	42
	Anexo IV: Duração das reacções adversas a medicamentos notificadas ..	45
	Anexo V: Tabela para cálculo do coeficiente kappa <i>weighted</i>	46
	Anexo VI: Protocolo de colaboração entre a Unidade de Farmacovigilância do Norte e o Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de São João.....	47

Acrónimos

AIM	Autorização de introdução no mercado
FV	Farmacovigilância
IC	Imputação de causalidade
ICD	International Classification of Diseases
Ig	Imunoglobulina
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NE	Notificação espontânea
OMS	Organização Mundial de Saúde
RA	Reacções adversas
RAM	Reacções adversas a medicamentos
RCM	Resumo das características do medicamento
SIA	Serviço de Imunoalergologia
SPSS®	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TAC	Tomografia axial computadorizada
UAF	Unidade de Alergia a Fármacos
UFN	Unidade de Farmacovigilância do Norte
UMC	Uppsala Monitoring Centre

Índice de figuras

Figura 1: Idade no momento da RAM.....	17
Figura 2: Distribuição do número de notificações de RAM por sexo.....	17
Figura 3: Gravidade das RAM notificadas.....	21
Figura 4: RAM esperada vs não esperada.....	21
Figura 5: Medicamento com AIM recente reportado nas RAM notificadas	22
Figura 6: Duração das RAM notificadas.....	23

Índice de tabelas

Tabela 1: Sistema de imputação de causalidade da OMS-UMC	13
Tabela 2: Caracterização das doenças concomitantes	18
Tabela 3: Grupos farmacoterapêuticos descritos nos antecedentes de RAM ...	19
Tabela 4: Caracterização das RAM notificadas.....	20
Tabela 5: Resultados dos sistemas de imputação de causalidade.....	24
Tabela 6: Caracterização das RAM do estudo de reprodutibilidade	25

Organização da tese

O capítulo da introdução explana o espírito do estudo das reacções adversas aos medicamentos (RAM) com referência ao Juramento de Hipócrates e ao princípio de *Primum non nocere*. Refere ainda o programa de farmacovigilância internacional da Organização Mundial de Saúde em colaboração com o centro internacional para monitorização dos medicamentos (*Uppsala Monitoring Centre*).

O segundo capítulo apresenta os objectivos da tese. Estes são a caracterização das RAM notificadas, dos doentes, e ainda a comparação do sistema de imputação de causalidade aplicado pela Unidade de Farmacovigilância do Norte e do sistema utilizado pelo Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de São João.

O terceiro capítulo corresponde à revisão bibliográfica da tese, que considera dois aspectos fundamentais, a importância das RAM e os sistemas de farmacovigilância.

O quarto capítulo refere-se à metodologia da tese, definida como um estudo de farmacoepidemiologia, observacional retrospectivo, descritivo e baseado num sistema de notificação espontânea.

O quinto capítulo apresenta os resultados obtidos, encontrando-se estruturados de acordo com a enumeração dos objectivos apresentada no segundo capítulo.

O sexto capítulo dedica-se à discussão da tese, com distinção de dois aspectos: a discussão metodológica e a discussão dos resultados obtidos.

O sétimo capítulo apresenta as conclusões da tese nomeadamente quanto à caracterização sociodemográfica dos doentes, das RAM notificadas, e da comparação dos sistemas de imputação de causalidade, com referência às limitações do estudo.

O oitavo capítulo refere duas sugestões para trabalhos futuros. Um estudo observacional prospectivo e um outro de validação.

O nono capítulo apresenta a lista das referências bibliográficas mencionadas ao longo da tese.

Resultados científicos e financeiros

Este estudo dará origem a um *abstract* que será submetido a um congresso nacional e/ou internacional em forma de comunicação oral.

Os custos financeiros não foram quantificados, no entanto, os custos directos correspondem ao tempo dispendido para a realização desta tese.

1. Introdução / Motivação

O Juramento de Hipócrates refere: “*aplicarei os regimes para o bem do doente segundo o meu poder e entendimento, nunca para causar dano ou mal a alguém. A ninguém darei por prazer, nem remédio mortal nem um conselho que induza a perda*”. Dito isto e atendendo ao facto de que os medicamentos são muito utilizados, há que estabelecer sistemas que vigiem a sua segurança, uma vez que “qualquer substância capaz de produzir um efeito terapêutico, pode também causar um efeito indesejado ou adverso” (1).

O estudo das reacções adversas a medicamentos (RAM) tem o objectivo de contribuir para a redução da ocorrência das mesmas. Este é um esforço entendido como *Primum non nocere* (primeiro, não causar dano). O objectivo de uma terapêutica é proporcionar a melhoria do doente e não o agravamento do seu estado.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a RAM como uma “resposta nociva e não intencionada ao medicamento, que ocorre em dose normalmente utilizada no homem em profilaxia, diagnóstico ou terapêutica de doença, ou na modificação de função fisiológica”. Define ainda a farmacovigilância (FV) como a “ciência e as actividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção das reacções adversas (RA) ou de qualquer problema relacionado com um medicamento”. O programa de FV internacional foi iniciado pela OMS após a constatação em 1961 dos efeitos teratogénicos da talidomida. Este é promovido a nível nacional com a colaboração do centro internacional para monitorização dos medicamentos, designado por Uppsala Monitoring Centre (UMC). No final de 2010, o programa de FV internacional incluía cento e trinta e quatro países. Os objectivos deste programa são a melhoria da segurança e dos cuidados prestados aos doentes no âmbito do uso do medicamento, assim como, o apoio de programas de saúde pública que proporcionem informação credível quanto à avaliação do risco e benefício dos medicamentos (2).

Os programas de FV são fundamentais para a monitorização contínua da segurança dos medicamentos comercializados. Esta situação deve-se às limitações de informação existente no momento da atribuição da autorização de introdução no mercado (AIM), que se fundamentam em ensaios clínicos realizados na fase de pré-comercialização. Estes estudam populações específicas, durante um período de tempo limitado, podendo esta situação por si só representar um risco acrescido de RAM após AIM (3). Os ensaios clínicos de fase II e III produzem informação limitada sobre o perfil de segurança do medicamento (4), reforçando a importância dos programas de FV.

2. Objectivos

O objectivo principal deste estudo foi a caracterização das RAM notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), pelo Serviço de Imunoalergologia (SIA) do Centro Hospitalar de São João e dos doentes. O segundo objectivo foi a comparação dos resultados dos sistemas de imputação de causalidade da UFN e do SIA.

A caracterização das RAM e dos doentes incluiu os seguintes aspectos:

1. Caracterização sociodemográfica do doente
 - 1.1. Idade
 - 1.2. Sexo
 - 1.3. Doenças concomitantes
2. Caracterização das RAM
 - 2.1. Tipo
 - 2.2. Gravidade
 - 2.3. Esperada vs Não esperada
 - 2.4. Medicamento com AIM recente (<2 anos)
 - 2.5. Grupo farmacoterapêutico
 - 2.6. Descrição de acordo com a terminologia *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)
 - 2.7. Tempo de início
 - 2.8. Duração
 - 2.9. Tratamento
 - 2.10. Reintrodução do fármaco
 - 2.11. Imputação de causalidade

3. Estado da arte

As RAM são definidas pela OMS como “qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento, ou para modificação de funções fisiológicas” (2). A nível Europeu, a definição de RAM presente na Directiva Comunitária 2010/84/EU vai além dos “efeitos nocivos e involuntários resultantes da utilização de um medicamento em doses normais”, mas considera igualmente os “erros terapêuticos, as utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva” (5).

O estudo na população do uso dos medicamentos e dos seus efeitos adversos designa-se por farmacovigilância. Esta proporciona informação quanto aos riscos e benefícios dos fármacos, sendo as ocorrências de RAM uma das áreas de estudo (6).

A FV é definida pela OMS como o conjunto de actividades de detecção, registo e avaliação das RA, com o objectivo de determinar a incidência, gravidade e nexo de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos (2).

3.1. Farmacovigilância

No dia 29 de Janeiro de 1848, em Inglaterra, ocorre uma reacção adversa com um medicamento recente, um anestésico designado por clorofórmio. Nesse dia morre Hannah Greener com quinze anos de idade. Em consequência da preocupação crescente com a segurança das anestésias, é constituída uma comissão para incremento da notificação de mortes associadas a procedimentos anestésicos. Em 1893 estas ocorrências são publicadas no “The Lancet”. Um século mais tarde, em 1961, ocorre um evento crucial para a FV, o “desastre da

talidomida”. Este estimulou o desenvolvimento de sistemas de FV baseada na notificação espontânea (NE) de RAM (7).

Actualmente, o método de FV mais utilizado é a NE (8, 9). Neste, o objecto de vigilância é o medicamento na sua fase de pós-comercialização. É um sistema que se centra no profissional de saúde para a detecção e notificação da reacção adversa. Após notificação, as RAM são registadas em bases de dados nacionais e reportadas quer à OMS-UMC, quer às entidades reguladoras. O principal objectivo da análise destas bases de dados é a identificação precoce de alertas associados aos medicamentos (10). A geração de hipóteses de novos efeitos adversos produzida pela análise destes dados é designada por detecção de sinais. Esta pode basear-se na avaliação médica de cada evento adverso notificado, ou efectuar-se através de sistemas quantitativos (11). A análise estatística desta informação permite a identificação de sinais quantitativos (11-13), a determinação de “proportional reporting ratio”, e a avaliação do risco através do “reporting odds ratio” (11, 14, 15).

A NE apesar de se tratar de um método comum, eficaz e relativamente pouco dispendioso, apresenta uma enorme desvantagem, a subnotificação. Esta é a principal fonte de viés da análise estatística das bases de dados de NE (10). A magnitude real da subnotificação é desconhecida (16). Segundo a revisão sistemática realizada por Hazell e Shakir (2006), a taxa de subnotificação estimada foi de 94% (17). Alguns autores referem que são notificadas apenas 3% das RAM ocorridas (18). Relativamente às RAM graves, estimam-se que à FDA sejam notificados menos de 1% destes eventos. Algumas estimativas esperam que a notificação destas RAM ocorra entre 8 e 13% (19).

Com o objectivo de comparar a identificação das RAM de acordo com o método de detecção, estudos diferentes obtêm resultados semelhantes quanto à NE, isto é, quando comparadas as RAM identificadas por outros métodos com as de NE, o número das notificadas é tendencialmente menor (16, 20, 21). Sendo nestes casos, a subnotificação caracterizada de forma objectiva. Um estudo que incluiu a consulta de 520 processos clínicos seleccionados aleatoriamente, foram identificadas 30 RAM, destas apenas uma apresentava o código International Classification of Diseases (ICD), ICD-10, e nenhuma foi notificada (20). O estudo realizado por Fletcher (1991), com cerca de 44000 doentes, comparou o número de RAM reportadas por NE com o número de possíveis RAM, correspondendo estas aos sintomas frequentemente associados às ocorrências clínicas causadas por medicamentos, e registados nos processos clínicos de acordo com o código ICD-9, chegando à conclusão de que apenas cerca de 2% das RAM terão sido notificadas (22). O estudo realizado na

Holanda em 2001, considerou todas as admissões hospitalares agudas e não planeadas ocorridas a nível nacional, em que verificou um total de 668714 admissões hospitalares, com 12249 codificadas como relacionadas com RAM, destas foram notificadas aproximadamente 1% (21).

No entanto, atendendo à importância da NE na FV e reconhecendo as limitações impostas pela subnotificação, vários autores dedicaram estudos à compreensão dos factores que a influenciam. A revisão sistemática realizada por Lopez-Gonzalez e colaboradores (23), assim como 2 estudos de caso-controlo realizados em Portugal por Herdeiro e colaboradores, para identificação de atitudes associadas à subnotificação de RAM em médicos (24) e farmacêuticos (25), permitiram verificar a associação da subnotificação a determinados factores, tais com a ignorância, a insegurança, a letargia, a indiferença, a hesitação e a complacência.

Apesar da dimensão da subnotificação e da natureza dos factores que a influenciam, é possível a sua redução. As intervenções pedagógicas dirigidas a profissionais de saúde, médicos (26, 27) e farmacêuticos (28, 29), permitiram o aumento da taxa de notificação nos grupos de intervenção. Apesar destes esforços, este incremento tendeu a decrescer com o tempo (26-28).

A adopção do código ICD da OMS permite a padronização da classificação dos diagnósticos. O ICD mais recente corresponde à décima versão revista deste código, designada por ICD-10 (30). As ocorrências que se podem associar a RAM fazem parte do ICD, o que permite a integração destes nas metodologias de FV, como demonstrado pelo estudo observacional retrospectivo, à escala nacional, realizado por Tai-Yin e colaboradores em Inglaterra, que se reporta a um período de dez anos (1999-2009), com o total nacional de 59718694 admissões hospitalares por emergências médicas, nas quais a utilização do ICD-10 permitiu a identificação de 557978 ocorrências com código indicativo de RAM, representando 0,9% do total das admissões hospitalares (31).

3.2. Reacção adversa a medicamentos

As RAM apresentam implicações quer na saúde pública, quer a nível económico (32), sendo uma causa de morbilidade e mortalidade significativas (33). São responsáveis por cerca de 3 a 7% das hospitalizações (34).

A incidência de RAM como causa de admissão hospitalar varia entre 1 a 5% (35). A revisão sistemática de estudos observacionais prospectivos refere as RAM como causa de 5,3% das admissões hospitalares (36). Apesar das

limitações (37), a metanálise realizada por Lazarou e colaboradores determinou em doentes hospitalizados a incidência de RAM graves em 6,7%, e de RAM fatais em 0,32%, colocando a RAM entre a quarta e sexta causa de morte (38). No estudo realizado por Wester e colaboradores, as RAM fatais representaram 3,1% das causas de morte observadas, representando a sétima causa de morte na população Sueca (39).

As RAM representam não só uma ameaça à saúde e à vida dos indivíduos, mas também um acréscimo nos custos dos serviços das entidades prestadoras de cuidados de saúde (32). A título de exemplo, a FDA estima que os custos anuais associados às RAM ultrapassem os setenta e cinco biliões de dólares (19). No estudo realizado por Schneider e colaboradores, o custo estimado de 1911 problemas relacionados com medicação foi de aproximadamente 1,5 milhões de dólares (40). O custo estimado destas ocorrências nos Estados Unidos da América no ano de 2000 excedeu os 177,4 biliões de dólares (41). Neste enquadramento, a FV tem um papel e um contributo fundamental na obtenção, análise e colaboração na definição de estratégias para prevenção destes eventos. Os estudos de FV são essenciais para a identificação e estudo das RAM, com o objectivo de contribuírem para prevenção de ocorrências futuras (8).

Em estudos de FV, a caracterização das RAM pode considerar vários aspectos, um dos quais é o tipo de RAM, sendo classificadas em seis tipos. As mais comuns designam-se por tipo A (aumentada), resultam de uma resposta farmacológica exagerada, são dependentes da dose, esperadas e menos graves, quando comparadas com as do tipo B (bizarra), que são menos comuns, traduzem um efeito aberrante do fármaco, não estão relacionadas com a dose, são imprevisíveis e potencialmente mais graves. A classificação das RAM inclui também: tipo C (crónica), associadas ao efeito acumulativo; tipo D (atrasada), ocorrem ou tornam-se aparentes algum tempo após a administração do fármaco; tipo E (fim de utilização), verificam-se imediatamente após a interrupção da administração do fármaco; tipo F (falta de eficácia), dependentes da dose e frequentemente causadas pela interacção com outros medicamentos (1).

As RAM tipo A são as mais frequentes. O estudo realizado por Pirmohamed e colaboradores, em 18820 admissões hospitalares, 1225 deveram-se a RAM, das quais 1161 (95%) foram classificadas como tipo A (42).

Outro aspecto da caracterização das RAM inclui a classificação destas em esperadas ou não esperadas, de acordo a descrição prévia nos resumos das características do medicamento (RCM) (8).

Um dos aspectos fundamentais nos estudos de FV é a imputação de causalidade (IC) das RAM, pois contribui para uma melhor avaliação do risco - benefício dos medicamentos (43). Um dos métodos de IC mais utilizados é a Introspecção Global/diagnóstico clínico diferencial baseado na escala de imputabilidade da OMS.

A IC tem algumas limitações, nomeadamente o grau de concordância. O estudo realizado para avaliação da reprodutibilidade inter-observador, com determinação do coeficiente kappa, obteve um grau de concordância baixa ($k=0,20$), embora diferente do acaso (44). A revisão sistemática sobre métodos de IC de RAM identificou trinta e quatro métodos diferentes, sendo que nenhum pode ser universalmente aceite (45). Não existe actualmente um método considerado *gold standard*, dificultando os estudos de validade e limitando os de reprodutibilidade.

4. Material e Métodos

Este trabalho é um estudo de farmacoepidemiologia, observacional retrospectivo, descritivo e baseado no sistema de notificação espontânea.

4.1. População

Neste estudo, a população foi constituída pelos doentes que apresentaram RAM notificada pelo SIA do Centro Hospitalar de São João à UFN, através de notificação.

Esta é uma população seleccionada, pois representa um subgrupo das RAM de tipo B, correspondendo a doentes referenciados para estudo na Unidade de Alergia a Fármacos (UAF) do SIA, por suspeita de reacção alérgica a medicamentos.

Foram excluídos os doentes cujas fichas de notificação não apresentavam os dados necessários para a caracterização das RAM, e para a comparação dos sistemas de IC aplicados pela UFN e pelo SIA do Centro Hospitalar de São João.

4.2. Variáveis

As variáveis foram definidas de acordo com os objectivos de caracterização da população e das RAM.

4.2.1. Caracterização da população

A população foi caracterizada quanto à idade, sexo, doenças concomitantes e antecedentes de RAM.

As doenças concomitantes consideradas com interesse foram: asma, rinite, dermatite, urticária crónica, alergia alimentar, alergia ao látex, alergia a ácaros,

alergia ao veneno de himenópteros, alergia a pólenes e antecedentes de reacção em actos cirúrgicos ou em exames complementares de diagnóstico, com tomografia axial computadorizada (TAC) com contraste.

Quanto aos antecedentes de RAM consideraram-se tanto as reacções prévias ao mesmo medicamento, como a outro(s).

4.2.2. Caracterização das reacções adversas a medicamentos

Os parâmetros definidos para caracterização das RAM foram: tipo, gravidade, esperada vs não esperada, medicamento com AIM recente (< 2 anos), grupo farmacoterapêutico, descrição, tempo de início, duração e tratamento da reacção, reintrodução do mesmo fármaco e imputação de causalidade.

4.2.2.1. Tipo

A caracterização dos diferentes tipos foi a seguinte: tipo A, resultaram da acção farmacológica exagerada do fármaco administrado na dose indicada, previsíveis, dose-dependentes, com incidência e morbidade altas e mortalidade baixa; as RAM do tipo B, reacções aberrantes, não explicáveis pela acção farmacológica do fármaco, não estão relacionadas com a dose, imprevisíveis, raras, mas com maior mortalidade. Nestas incluem-se as reacções de intolerância ao fármaco, de idiosincrasia, pseudoalérgicas e alérgicas; tipo C, ocorrem por tratamento prolongado; tipo D, RAM que surgem muito depois da finalização do tratamento; tipo E, ocorrem aquando da suspensão do fármaco; tipo F ocorre por falha de eficácia do fármaco (1).

4.2.2.2. Gravidade

A caracterização da gravidade adoptada neste trabalho foi da responsabilidade do notificador e da UFN (tendo em conta a classificação do notificador). A ficha de notificação pergunta se o notificador considera a RAM grave ou não e se sim, assinalar: se causou morte; se colocou a vida em risco; se motivou ou prolongou internamento; se resultou em incapacidade significativa; se causou anomalias congénitas; ou outra, pedindo para especificar a ocorrência.

Esta caracterização está em concordância com as *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*, que define a RAM grave como uma RA que seja causa de morte, ou em que ocorra risco de vida, hospitalização do doente ou prolongamento da hospitalização, incapacidade permanente ou significativa, ou provoque o aparecimento de defeito(s) congénito(s) (46).

4.2.2.3. Esperada vs Não esperada

A classificação das RAM notificadas em esperada ou não esperada foi realizada através da consulta do resumo das características do medicamento (RCM). Considerou-se esperada a RAM descrita no RCM. A não esperada foi toda a RAM total ou parcialmente não descrita no RCM, ou seja, bastou apenas um sintoma não se encontrar descrito, para classificar-se como não esperada. Esta caracterização está de acordo com a definição de RA não esperada presente nas *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (46).

4.2.2.4. Medicamento com AIM recente

Para a classificação de “medicamento novo” foi necessária a consulta da data de AIM do medicamento notificado na ficha de notificação da RAM.

Os medicamentos com AIM inferior a dois anos, inclusive, foram classificados como “medicamento novos”.

O limite de dois anos estabelecido neste estudo atendeu ao considerado na regulamentação comunitária (47) quanto à apresentação semestral de relatórios de segurança dos medicamentos nos primeiros dois anos de AIM.

4.2.2.5. Grupo farmacoterapêutico

O grupo farmacoterapêutico foi atribuído através da consulta no Infarmed (Infomed), do medicamento descrito na ficha de notificação da RAM.

Neste estudo, os grupos farmacoterapêuticos foram agregados de acordo com as suas características comuns, por exemplo, os betalactâmicos, os macrólidos e as quinolonas foram agregados no grupo dos antibióticos.

4.2.2.6. Descrição

A descrição da RAM baseou-se nos sintomas descritos pelo notificador.

Os sintomas descritos foram agregados por aparelhos/sistemas.

Este estudo aplicou a terminologia MedDRA.

4.2.2.7. Tempo de início

O tempo de início foi definido como o tempo entre a administração do medicamento e o aparecimento do(s) primeiro(s) sintoma(s) de RAM.

A avaliação do tempo de início da RAM foi efectuada pelo notificador.

A informação recolhida foi posteriormente agrupada em “reacção imediata” e “reacção não imediata”. A distinção entre ambas baseia-se no intervalo de tempo entre a administração do medicamento e o início da manifestação de

RA. As reacções imediatas ocorrem até uma hora após a administração do medicamento; as não imediatas surgem num período superior a uma hora (48). O critério de classificação foi o da UAF do SIA, que considera imediata, a ocorrência de RAM até sessenta minutos após a administração do medicamento; não imediata, se ocorreu após sessenta minutos da administração.

4.2.2.8. Duração

A duração da RAM foi definida como o tempo decorrido entre o aparecimento do(s) primeiro(s) sintoma(s) até à resolução (cura).

A medição do tempo de duração foi efectuada pelo notificador.

4.2.2.9. Tratamento

O tratamento da RAM foi o aplicado pelo notificador e declarado na ficha de notificação.

Para este estudo considerou-se em particular a ocorrência de quatro intervenções terapêuticas: suspensão do medicamento; administração de anti-histamínico(s); administração de anti-inflamatório(s) esteróide(s) e não esteróide(s); e a administração de adrenalina.

4.2.2.10. Reintrodução do fármaco

A reintrodução do fármaco correspondeu à administração do mesmo medicamento posteriormente à RAM que originou a notificação.

Para além da reintrodução do fármaco suspeito de RAM, verificou-se se esta desencadeou a recorrência da RAM, sendo neste caso designada de “reprodutível”. Nos casos em que não se constatou a repetição da RAM, esta foi classificada de “não reprodutível”.

4.2.2.11. Imputação de causalidade

Neste trabalho foram considerados dois sistemas de IC, o sistema aplicado pela UFN (sistema de imputação de causalidade da OMS-UMC) (49) (tabela 1) e o sistema utilizado pelo SIA do Centro Hospitalar de São João.

Tabela 1: Sistema de imputação de causalidade da OMS-UMC

Causalidade	Critérios de imputação
Definitiva	Relação plausível entre o tempo de administração do medicamento e a ocorrência A ocorrência não pode explicar-se pela doença ou por outros medicamentos A resposta à suspensão deve ser clinicamente plausível Se necessário, considerada definitiva após reintrodução
Provável	Relação razoável entre o tempo de administração do medicamento e a ocorrência Improvável que a ocorrência possa explicar-se pela doença ou por outros medicamentos A resposta à suspensão deve ser clinicamente razoável Não é necessária a reintrodução
Possível	Relação razoável entre o tempo de administração do medicamento e a ocorrência A ocorrência pode explicar-se pela doença ou por outros medicamentos Informação quanto à resposta à suspensão pode ser pouco clara ou inexistente
Improvável	Relação improvável, mas não impossível, entre o tempo de administração do medicamento e a ocorrência É plausível que a ocorrência seja explicada pela doença ou por outros medicamentos
Condicionada	Ocorrência anormal São necessários mais dados para avaliação ou os dados adicionais encontram-se em avaliação
Não classificável	Não é possível avaliar porque a informação é insuficiente ou contraditória Impossível obter mais informação ou verificar

O sistema de IC da UAF do SIA resulta do *work up* diagnóstico realizado, baseia-se no estudo clínico do doente que apresenta a RAM. São considerados dois aspectos, a história clínica como ponto de partida fundamental, com estabelecimento de uma relação plausível ou razoável entre o tempo de administração do medicamento e a ocorrência. Os exames complementares para o estudo de cada fármaco incluem os testes cutâneos (prick, intradérmicos,

subcutâneos, epicutâneos), e a determinação de IgE específicas, sempre que possível. Realizam-se ainda em doentes altamente seleccionados, os testes de transformação linfocitária. Os testes de provocação específica com o(s) fármaco(s) suspeito(s) são ainda hoje considerados o *gold standard* de diagnóstico. Os estudos realizados estão validados para a maioria dos fármacos, incluindo os relacionados com as RAM notificadas (50-52).

O resultado dos testes de provocação específica permite estabelecer a causalidade como definitiva, se positivo, ou improvável, se negativo. No entanto estes testes nem sempre se realizam, quer por motivos éticos (gravidade da RAM descrita), quer pela recusa do doente.

A ausência do teste de provocação específica determina a classificação da RAM em provável ou possível. A distinção entre as duas resulta do juízo clínico que considera vários aspectos, nomeadamente a substância ou o fármaco, o tipo de RAM apresentada e os resultados dos testes efectuados.

A conclusão do *work up* diagnóstico realizado pela UAF do SIA permite a classificação final das RAM em definitiva, provável, possível e improvável.

Por serem sistemas de IC diferentes, embora com aspectos comuns, nomeadamente os níveis da escala: definitivo, provável, possível e improvável, considerou-se metodologicamente possível comparar os resultados obtidos. Por este motivo, para avaliar o grau de concordância efectuou-se o estudo de reprodutibilidade com cálculo do coeficiente kappa *weighted* para as categorias comuns das escalas (definitivo, provável, possível e improvável).

Os resultados de ambos os sistemas de IC serão objecto de caracterização descritiva quanto ao n e respectiva percentagem das seguintes causalidades: definitiva, provável, possível e improvável.

4.3. Recolha de dados

A recolha de dados realizou-se através da consulta da informação contida nas fichas de notificação, previamente codificadas, enviadas à UFN no período de 01 de Janeiro de 2006 a 31 de Dezembro de 2010, pelo SIA do Centro Hospitalar de São João.

Os dados recolhidos foram armazenados numa base de dados utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®).

4.4. Análise dos dados

A análise dos dados realizou-se com o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®).

Para o cálculo do coeficiente kappa *weighted* utilizou-se o programa disponível em <http://faculty.vassar.edu/lowry/kappa.html>.

5. Resultados

No período de 01 de Janeiro de 2006 a 31 de Dezembro de 2010 foram notificados pelo SIA do Centro Hospitalar de São João, através de notificação, 125 casos de suspeita de RAM.

A caracterização da população e das RAM (com excepção das doenças concomitantes e da IC) considerou as 125 RAM notificadas.

No caso das doenças concomitantes foram excluídos 24 doentes. Esta restrição prendeu-se com a recolha dos dados relativos à UAF do SIA. A informação recolhida foi a que se encontrava disponível no período de recolha dos dados, não tendo sido possível obter a informação relativa aos 24 doentes em falta.

Quanto à IC foram considerados 100 RAM, sendo as restantes excluídas, pelas mesmas razões acima referidas quanto às doenças concomitantes. No entanto na IC, a informação dos 24 doentes em falta correspondeu a 25 RAM, pois um dos doentes originou 2 notificações de suspeita de RAM.

Durante a recolha e análise dos dados verificou-se ausência de informação em algumas das fichas de notificação. Por isso, apesar de ter sido determinado como critério de exclusão, considerou-se importante referir o número e respectiva percentagem de fichas de notificação com e/ou sem os dados relativos às variáveis estudadas.

Os resultados serão apresentados considerando duas vertentes, a caracterização dos doentes, e a caracterização das RAM notificadas.

5.1. Caracterização da população

5.1.1. Caracterização sociodemográfica do doente

A população em estudo apresentou a mediana de idade de 41 anos (figura 1). A idade variou entre os 8 meses e os 78 anos. O número de notificações de RAM

no sexo feminino foi superior ao número de notificações no sexo masculino, representando 73,2% dos casos de RAM notificados (figura 2).

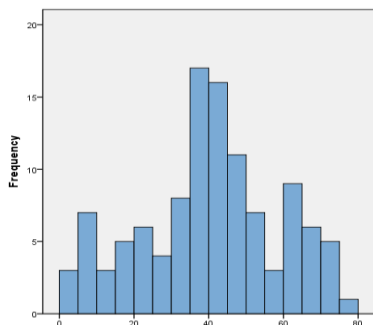


Figura 1: Idade no momento da RAM

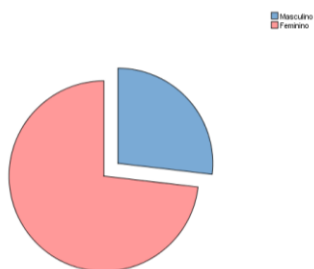


Figura 2: Distribuição do número de notificações de RAM por sexo

5.1.2. Doenças concomitantes

Em relação às doenças concomitantes descritas na metodologia, os resultados foram os seguintes: rinite alérgica 25,7%; asma 17,8%; alergia aos ácaros 14,9%; urticária crónica 5,9%; alergia a pólenes 3,96%; dermatite 1,98%; alergia alimentar 1,98%; alergia ao látex 0,99%; e alergia a veneno de himenópteros 0,99% (tabela 2).

Nos casos de RAM deste estudo não foram relatados antecedentes de reacção em actos cirúrgicos ou em exames complementares de diagnóstico.

Tabela 2: Caracterização das doenças concomitantes

Doenças concomitantes	n	(%)
Asma	18	17,8
Rinite	26	25,7
Dermatite	2	1,98
Urticária crónica	6	5,9
Alergia alimentar	2	1,98
Alergia ao látex	1	0,99
Alergia a ácaros	15	14,9
Alergia a veneno de himenópteros	1	0,99
Alergia a pólen	4	3,96
Antecedentes de reacção em actos cirúrgicos	0	0
Antecedentes de reacção em exames complementares de diagnóstico	0	0

5.1.3. Antecedentes de reacção adversa a medicamentos

A informação dos antecedentes de RAM ao mesmo medicamento foi registada em 42 (33,6%) fichas de notificação, das quais 14,3% apresentaram antecedentes de RAM ao mesmo medicamento.

A informação relativa aos antecedentes de RAM a outro medicamento foi registada em 51 (40,8%) fichas de notificação, das quais 88,2% apresentavam antecedentes de RAM a outro medicamento.

Os anti-inflamatórios não esteróides foram relatados em 44,7% dos antecedentes de RAM, os antibióticos em 44,7% (penicilinas 19,1%, macrólidos 8,5%, quinolonas 6,4%, cefalosporinas 4,3%, associação de penicilinas e inibidores das beta-lactamases 4,3%, tetraciclina 2,1%), os inibidores da bomba de prótons em 2,1%, os analgésicos e antipiréticos em 2,1%, os antitússicos em 2,1%, os anti-epilépticos e anticonvulsivantes em 2,1%, as sulfonamidas e suas associações em 2,1%, os anestésicos locais em 2,1%, o tiocolquicosido em 2,1% (tabela 3).

Tabela 3: Grupos farmacoterapêuticos descritos nos antecedentes de RAM

Grupo farmacoterapêutico	n	(%)
Anti-inflamatórios não esteróides	21	44,7
Antibióticos	21	44,7
Inibidores da bomba de prótons	1	2,1
Analgésicos e antipiréticos	1	2,1
Antitússicos	1	2,1
Antiepiléticos e anticonvulsivantes	1	2,1
Sulfonamidas e suas associações	1	2,1
Anestésicos locais	1	2,1
Tiocolquicosido	1	2,1

5.2. Caracterização das reacções adversas a medicamentos

A Tabela 4 resume a caracterização das 125 RAM, notificadas no período de 01 de Janeiro de 2006 a 31 de Dezembro de 2010, pelo SIA do Centro Hospitalar de São João à UFN.

5.2.1. Tipo

A população deste trabalho foi constituída pelos doentes do SIA estudados pela UAF por suspeita de reacção alérgica a fármacos.

Atendendo à natureza alérgica dos eventos notificados, todas as RAM foram classificadas em tipo B.

5.2.2. Gravidade

Das 125 RAM notificadas, 112 (89,6%) foram consideradas graves e 13 (10,4%) não graves (figura 3) (tabela 4).

Nos casos considerados graves (89,6%), 41,1% motivaram hospitalização, em 4,5% ocorreu risco de vida. O registo dos restantes 58,9% foi “outra”, não se encontrando especificado.

Tabela 4: Caracterização das RAM notificadas

Caracterização	n	(%)
Tipo		
B	125	100
Gravidade		
Grave	112	89,6
Hospitalização	46	41,1
Risco de vida	5	4,5
Outra	66	58,9
Não grave	13	10,4
Esperadas vs não esperadas		
Esperadas	17	13,6
Não esperadas	108	86,4
Data de AIM do Medicamento		
AIM inferior ou igual a 2 anos	3	2,6
AIM superior a 2 anos	111	97,4
Grupo farmacoterapêutico		
Anti-inflamatórios não esteróides	71	52,2
Antibióticos	34	25,0
Anti-inflamatórios esteróides	7	5,2
Outros	24	17,6
Descrição de acordo com o MedDRA (agrupados por sistema)		
Total de ocorrências	338	
Pele	207	61,24
Respiratório	48	14,2
Digestivo	35	10,36
Cardiovascular	10	2,96
Tempo de início		
RAM imediata	45	52,9
RAM não imediata	40	47,1
Tratamento		
Anti-histamínicos	49	42,2
Anti-inflamatório(s)		
esteróide(s)	27	23,3
não esteróide(s)	1	0,9
Adrenalina	3	2,6
Suspensão do medicamento	100	86,2
Reintrodução do mesmo fármaco		
Sim	7	41,2
RAM reprodutível	6	85,7
RAM não reprodutível	1	14,3
Não	10	58,8

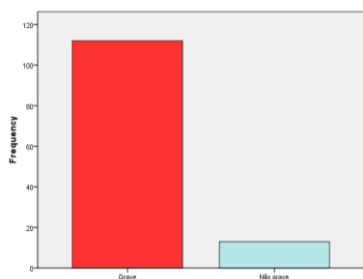


Figura 3: Gravidade das RAM notificadas

5.2.3. Esperada vs Não esperada

As RAM esperadas representaram 13,6% e as não esperadas 86,4% dos casos notificados (figura 4) (tabela 4).

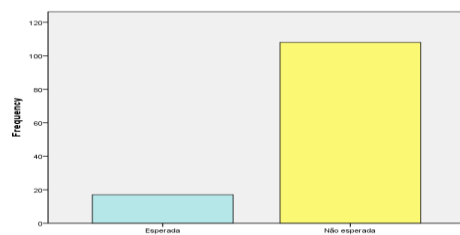


Figura 4: RAM esperada vs não esperada

5.2.4. Medicamento com AIM recente

A caracterização de medicamento novo não foi possível em 11 (8,8%) das RAM notificadas. Esta situação deveu-se à forma de preenchimento da ficha de notificação, na qual foi registada o nome do princípio activo e não do medicamento. Assim foi impossível determinar a data de AIM.

Nas restantes RAM (91,2%), o medicamento novo foi identificado em 2,6% dos casos (figura 5) (tabela 4).

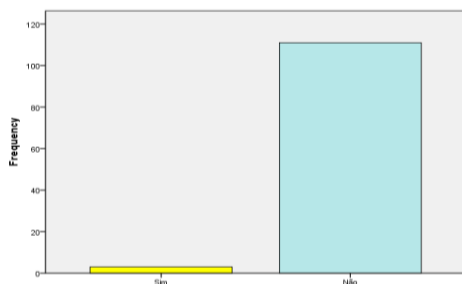


Figura 5: Medicamento com AIM recente reportado nas RAM notificadas

5.2.5. Grupo farmacoterapêutico

Os grupos farmacoterapêuticos com maior representação foram: os anti-inflamatórios não esteróides presentes em 52,2% das notificações de RAM; os antibióticos relatados em 25,0% das RAM notificadas; e os anti-inflamatórios esteróides referidos em 5,2% das RAM notificadas.

Os restantes grupos farmacoterapêuticos (17,6%) reportados nas fichas de notificação foram: anti-histaminicos H1 sedativos, anestésicos locais, anti-estrogénios, produtos iodados, analgésicos estupfacientes, acção central, antiepilépticos e anticonvulsivantes, antieméticos e antivertiginosos, bloqueadores da entrada de cálcio classe IV, antagonistas dos receptores da angiotensina, bloqueadores da entrada de cálcio, antianginosos, agonistas adrenérgicos beta, antagonistas colinérgicos, antagonistas dos leucotrienos, antitússicos, antiespasmódicos e anti-hemorroidários.

Os princípios activos mais frequentes foram: paracetamol (11,2%), ibuprofeno (10,4%), amoxicilina (9,6%) e diclofenac (8,0%).

Os grupos farmacoterapêuticos e os princípios activos presentes nas RAM observadas encontram-se descritos em detalhe nos anexos I e II, respectivamente.

5.2.6. Descrição de acordo com o MedDRA

Nas 125 RAM notificadas, verificaram-se 7 (5,6%) anafilaxias, das quais 4 (3,2%) ocorreram associadas a choque.

Na descrição das 125 RAM foram identificados 81 sintomas diferentes. O registo das ocorrências destes sintomas correspondeu a um total de 338 (anexo III).

As manifestações cutâneas foram as mais comuns, representando 61,24% dos sintomas reportados. O sintoma cutâneo mais frequente foi a urticária, representando 25,60% das manifestações cutâneas. O *rush* representou 24,64% e o prurido 8,7%.

Os sintomas respiratórios representaram 14,20% das alterações notificadas, sendo a dispneia o sintoma respiratório mais notificado (47,92%).

Os sintomas digestivos representaram 10,36% das alterações notificadas. De igual forma, os sintomas cardiovasculares representaram 2,96%, os sintomas psíquicos 3,25% e os sintomas oculares 2,65%. A pirexia representou 0,59% do total de sintomas declarados.

5.2.7. Tempo de início

Em 40 (32%) fichas de notificação de RAM não houve registo quanto ao tempo de início da reacção.

Nas fichas de notificação em que o tempo de reacção foi mencionado (68%), as RAM imediatas representaram 52,9% e as não imediatas 47,1% (tabela 4).

5.2.8. Duração

A duração das RAM foi reportada em 42 (33,6%) fichas de notificação. Destas, 24 (57%) apresentaram uma duração inferior ou igual a 24 horas. As restantes 18 (43%) apresentaram uma duração superior a 2 dias (figura 6) (anexo IV).

Em 83 (66,4%) das fichas de notificação esta informação não se encontra disponível.

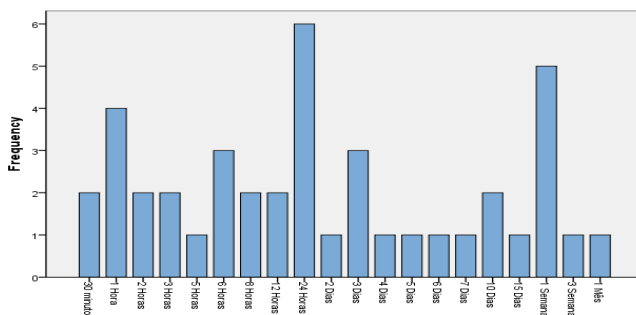


Figura 6: Duração das RAM notificadas

5.2.9. Tratamento

O tratamento da RAM (tabela 4) foi registado em 116 (92,8%) das fichas de notificação.

A administração de adrenalina foi reportada em 2,6% das RAM, de anti-histamínicos em 42,2%, de anti-inflamatório(s) esteróide(s) em 23,3% e de anti-inflamatório(s) não esteróides em 0,9%.

Em 24,1% das fichas de notificação foi referido tratamento, no entanto não foi especificado qual. Em 86,2% dos casos de RAM houve suspensão do medicamento.

5.2.10. Reintrodução do mesmo fármaco

A informação relativa à reintrodução do mesmo fármaco foi registada em 17 (13,6%) fichas de notificação, em que 58,8% não se reintroduziu e 41,2% reintroduziu, com 85,7% de RAM reprodutíveis e 14,3% não reprodutíveis (tabela 4).

5.2.11. Imputação de causalidade

Os resultados da IC da UFN referem-se às 125 RAM notificadas. Das quais apenas se observaram RAM definitivas, prováveis e possíveis (tabela 5).

A IC das 100 RAM estudadas pela UAF do SIA obteve resultados definitivos, prováveis, possíveis e improváveis (tabela 5).

A tabela 5 apresenta os resultados obtidos pelos sistemas de imputação de causalidade da UFN e do SIA do Centro Hospitalar de São João.

Tabela 5: Resultados dos sistemas de imputação de causalidade

Causalidade	UFN	SIA do Centro Hospitalar de São João
Definitiva	7 (5,6%)	4 (4,0%)
Provável	102 (81,6%)	73 (73,0%)
Possível	16 (12,8%)	13 (13,0%)
Improvável	0	10 (10,5%)
Total	125	100

O estudo da reprodutibilidade com cálculo do coeficiente kappa *weighted* considerou os dados recolhidos dos dois sistemas de IC relativos a 100 RAM. A tabela 6 apresenta a caracterização das referidas RAM.

Tabela 6: Caracterização das RAM do estudo de reprodutibilidade

Causalidade	UFN	SIA do Centro Hospitalar de São João
Definitiva	6 (6,0%)	4 (4,0%)
Provável	82 (82,0%)	73 (73,0%)
Possível	12 (12,0%)	13 (13,0%)
Improvável	0	10 (10,0%)
Total	100	100

O coeficiente kappa *weighted* obtido foi de 0,08, com o intervalo de confiança a 95% de 0 a 0,21 (anexoV).

6. Discussão

6.1. Metodologia

O desenho do estudo realizado foi observacional e retrospectivo baseado num sistema de NE.

Os pontos fortes deste trabalho foram a utilização de informação já disponível, correspondente a quatro anos de notificações de RAM; o baixo custo na sua realização e a sua concretização num período de tempo compatível com a duração de um ano. Assim, o estudo retrospectivo permitiu a caracterização de 125 RAM no período de um ano. Se pelo contrário o estudo fosse prospectivo, para obter o mesmo número de RAM, a sua duração poderia alongar-se por alguns anos, ultrapassando o período de tempo curricular destinado à realização da tese.

Os pontos fracos prendem-se fundamentalmente com os erros sistemáticos relacionados com os métodos de recolha, medição e classificação dos dados, informação incompleta ou seja, viéses de informação. Uma outra fonte de viés foi a recolha dos dados das RAM basear-se num sistema de NE, este apresenta os mesmos problemas dos estudos observacionais, nomeadamente no que diz respeito aos dados incompletos (11).

A selecção dos participantes correspondeu à população estudada pela UAF do SIA do Centro Hospitalar de São João, ou seja, os doentes com suspeita de reacção alérgica referenciados pela consulta geral do SIA para a UAF. Assim, os resultados deste estudo não se podem generalizar para outras populações, ou seja, apresentam restrições quanto à validade externa.

Em relação à IC, a ausência de *gold standard* (45) impôs a aplicação de métodos não validados. Assim, quanto aos métodos de IC utilizados, fica a dúvida de qual dos dois produziu os resultados mais próximos daquilo que realmente ocorreu na relação causal entre o fármaco e a RAM notificada.

Outra fonte de enviesamento que poderá ter ocorrido na IC foi a influência de outras comorbilidades, como as doenças víricas, ou outras co-intervenções, que possam ter sido causa de confundimento na relação de causalidade (53).

O estudo da concordância considerou dois métodos de IC diferentes, embora com aspectos comuns, nomeadamente os níveis das escalas. Este aspecto colocou limitações na interpretação do coeficiente *kappa*.

Quanto aos níveis de evidência, utilizando a escala de Oxford de 2011 (54), este estudo pela natureza descritiva poderá assemelhar-se a uma série de casos, atribuindo-se por isso o nível 4. No caso particular da IC poderá considerar-se o nível 5, quer pela ausência de *gold standard*, quer pela importância do raciocínio clínico na determinação da IC, em particular no SIA.

6.2. Resultados

Como já foi referido anteriormente, a falta de informação em algumas variáveis foi considerável. Assim, embora a discussão se debruce sobre os resultados obtidos, não são os resultados de todas as RAM, mas das que apresentavam os dados para o estudo dessas variáveis.

Os resultados obtidos por este estudo têm duas vertentes fundamentais, a que se refere à população e a relativa às RAM.

A população estudada apresentou a mediana de idade de 41 anos (dos 8 meses aos 78 anos), com mais doentes do sexo feminino. O resultado da idade é um pouco diferente do descrito na bibliografia, em que a tendência encontrada é a ocorrência nas populações mais idosas (31, 32, 42, 55-59). O sexo feminino foi considerado por alguns autores como um factor predisponente de RAM (57, 60).

Quanto às doenças concomitantes, a mais frequente foi a rinite alérgica (25,7%), seguida da asma (17,8%) e da alergia aos ácaros (14,9%). Estes resultados são diferentes dos obtidos por Ensina e colaboradores, em que predominou a dermatite atópica sobre a asma e a rinite (61). De acordo com o descrito na bibliografia, determinadas doenças concomitantes poderão predispor para reacções alérgicas a medicamentos, nomeadamente as de origem vírica (vírus do síndrome de imunodeficiência adquirida, herpesvírus 6 e 7, citomegalovírus, vírus de Ebstein-Barr). A atopia aparentemente não é um factor de risco para maioria das reacções alérgicas (60).

Quanto à informação dos antecedentes de RAM ao mesmo medicamento, esta foi registada em 42 fichas de notificação, em que 14,3% apresentaram RAM ao

mesmo medicamento. Em relação às RAM a outro(s) medicamento(s), 51 fichas de notificação apresentavam informação, com 88,2% de antecedentes de RAM. Os medicamentos mais frequentes foram os anti-inflamatórios não esteróides (44,7%) e os antibióticos (44,7%). No estudo realizado por Green e colaboradores, 17% dos doentes apresentavam história de alergia a fármacos, destes, 55,9% às penicilinas (62).

Este estudo incidiu apenas em reacções consideradas como RAM do tipo B, o que está de acordo com a classificação proposta por Hunziker e colaboradores (63), em que as reacções alérgicas são consideradas do tipo B. Alguns estudos de RAM como causa de hospitalização, apresentam uma maior frequência de RAM do tipo A (42, 58, 62), em que estas podem representar 80% das RA (64). Em oposição ao resultado obtido, no entanto este deve-se ao facto da população deste estudo ser constituída pelos doentes do SIA estudados pela UAF, por suspeita de reacção alérgica a fármacos.

As RAM graves foram as mais frequentes (89,6%), 41,1% destas com hospitalização, e 4,5% com risco de vida. Estes resultados estão de acordo com o esperado atendendo a que as RAM notificadas foram do tipo B, uma vez que estas tendem a ser mais graves (32).

As RAM esperadas de acordo com o RCM foram 13,6%, e as não esperadas 86,4% dos casos notificados. Este resultado é substancialmente diferente do descrito por Moore e colaboradores (65), em que ocorreram apenas RAM descritas no RCM. No entanto é particularmente interessante, pois 97,4% das RAM estiveram associadas a medicamentos com data de AIM superior a dois anos, por esta razão seria de esperar que os RCM incluíssem esta informação.

Atendendo a que as RAM graves são frequentemente identificadas após AIM, com cerca de metade das suspensões de comercialização a ocorrerem nos primeiros dois anos de vida do medicamento (4), seria de esperar que os resultados obtidos das RAM graves (89,6%) estivessem em concordância com uma maior representação dos medicamentos com AIM inferior a dois anos, mas o resultado obtido neste estudo foi o oposto, com predomínio marcado dos medicamentos com AIM superior a dois anos (97,4%).

Os grupos farmacoterapêuticos com maior representação foram os anti-inflamatórios não esteróides (56,8%) e os antibióticos (27,2%). Estes resultados são semelhantes aos descritos na bibliografia (61), no entanto os antibióticos são geralmente os mais frequentemente implicados (60, 64, 66).

Quanto aos sintomas descritos, verificaram-se sete casos de anafilaxias (5,6%), das quais quatro (3,2%) ocorreram associadas a choque. As manifestações cutâneas foram as mais comuns (61,24% dos sintomas reportados), seguido dos

sintomas respiratórios (14,2%) e digestivos (10,36%). O sintoma cutâneo mais frequente foi a urticária (25,60%), seguido do *rash* (24,64%) e do prurido (8,7%). Estes resultados são semelhantes aos descritos na bibliografia (50, 60, 61, 64, 66). Assim como reflecte as características da população, uma vez que nas reacções alérgicas a medicamentos, a pele é o órgão mais frequentemente afectado. As reacções anafiláticas associam-se frequentemente a sintomas cutâneos, e geralmente ocorre comprometimento cardiorrespiratório e/ou gastrointestinal (66, 67).

Quanto ao tempo de início da reacção imediata (52,9%) e não imediata (47,1%), observou-se uma ligeira tendência para a ocorrência de reacções imediatas. As reacções imediatas estão geralmente relacionadas com um mecanismo mediado pelas imunoglobulinas IgE (53). Segundo o sistema de classificação das RAM imunomediadas mais frequentemente aplicado, o sistema de Gell e Coombs, as reacções de tipo I são mediadas por IgE específicas (64). No estudo realizado por Ensina e colaboradores (67), as reacções obtidas até uma hora depois da administração do medicamento foram observadas em 38,13% dos casos. A duração das RAM mais representada (57%) foi a inferior ou igual a 24 horas. As restantes (43%) apresentaram uma duração superior a 2 dias. Este resultado é importante, porque é de esperar que tenha um impacto negativo na qualidade de vida do doente, com aumento dos custos indirectos, e contribua para o acréscimo dos custos directos para a entidade prestadora dos cuidados de saúde (53).

No tratamento da RAM, a suspensão do medicamento ocorreu em 86,2% das RAM. Quanto à terapêutica prescrita, predominou o uso de anti-histamínicos (42,2%) e dos anti-inflamatório(s) esteróide(s) (23,3%). A adrenalina foi aplicada em 2,6% dos casos. Atendendo aos resultados deste estudo, em particular dos sintomas reportados, os resultados do tratamento estão de acordo com o esperado. A primeira medida terapêutica é a suspensão do medicamento(s) suspeito(s), seguida do tratamento orientado de acordo com o quadro clínico, geralmente com utilização de anti-histamínicos. Nos casos de anafilaxia, aos anti-histamínicos e anti-inflamatórios esteróides associa-se a administração de adrenalina (67).

Quanto à reintrodução do mesmo fármaco, nas 7 notificações em que foi descrita, observaram-se 85,7% de RAM reprodutíveis. Nestas circunstâncias, a imputação de causalidade é definitiva. Este resultado é particularmente importante para a prevenção e para o estudo de alergia a fármacos (67). No estudo desenvolvido por Park e colaboradores (66), a taxa de ocorrência de RAM alérgicas por readministração foi de 15%, antes da implementação de um

sistema computadorizado de detecção de RAM, tendo reduzido para 1% com o novo sistema.

Quanto aos resultados da IC da UFN e da UAF do SIA, as RAM que predominaram foram as prováveis (UFN 81,6%; SIA 73,0%) seguidas das possíveis (UFN 12,8%; SIA 13,0%) e por último as definitivas (UFN 5,6%; SIA 4,0%). No sistema da UFN não se registaram improváveis, ao contrário do sistema da UAF do SIA (10,0%). O predomínio da causalidade provável e possível das RAM encontra-se já descrito em outros estudos (62, 68).

O coeficiente kappa *weighted* para as categorias comuns de ambas as escalas foi de 0,08 (intervalo de confiança a 95% de 0 - 0,21). Este resultado traduz uma concordância baixa entre os dois métodos de IC, podendo ser comparável aos resultados obtidos pelo acaso. No entanto, como já referido, esta análise do grau de concordância tem restrições metodológicas importantes, os dois métodos não são iguais. No entanto, os sistemas de imputação de causalidade tendem a apresentar um grau de concordância baixo (43, 44).

7. Conclusões

Os objectivos deste estudo (caracterização das RAM notificadas pelo SIA do Centro Hospitalar de São João à UFN; comparação dos resultados dos sistemas de imputação de causalidade da UFN e do SIA) foram consubstanciados.

Assim concluímos que as RAM estudadas correspondem a uma população maioritariamente do sexo feminino, com uma mediana de idade de 41 anos. Das doenças concomitantes estudadas, as mais representadas foram a rinite alérgica, a asma e a alergia a ácaros.

As RAM notificadas foram maioritariamente graves e não esperadas. Os medicamentos mais frequentes foram os anti-inflamatórios não esteróides e os antibióticos, com AIM superior a dois anos. Os sintomas mais frequentes foram os cutâneos. Cerca de metade das RAM teve uma duração até vinte e quatro horas. A orientação mais comum após aparecimento de uma RAM foi a suspensão do medicamento suspeito e a prescrição de anti-histamínicos.

A causalidade mais representada em ambos os métodos de IC foi a provável. Os constrangimentos metodológicos não nos permitem tirar conclusões do resultado do coeficiente kappa.

As características metodológicas e as fontes de viéses limitaram a validade interna e externa dos resultados obtidos.

Atendendo a que um maior conhecimento das características das RAM tem a intenção de contribuir para a redução da sua ocorrência, o conhecimento dos antecedentes obriga a uma reflexão. As RAM notificadas foram classificadas de tipo B, e em alguns dos casos com história prévia de RAM, quer a outros, quer e ainda mais importante ao mesmo medicamento. A esta situação acresce o conhecimento de que a reintrodução do mesmo medicamento após RAM ocorreu em cerca de metade dos casos, com uma reprodutibilidade de RAM elevada.

8. Trabalho futuro

A frase “não existem métodos fáceis para problemas difíceis” de René Descartes (1596 – 1650), pode aplicar-se à notificação de RAM, aos sistemas de farmacovigilância, aos sistemas de imputação de causalidade e a muitos outros aspectos relacionados com estes assuntos.

No âmbito da IC e em trabalhos futuros seria interessante prosseguir com um estudo observacional prospectivo entre a UFN e o SIA do Centro Hospitalar de São João, em que se aplique um terceiro método de IC, por exemplo um algoritmo, com o objectivo de estudar a reprodutibilidade inter-observador.

Ainda relacionado com a IC, o estudo da alergia a fármacos possui testes validados para determinados medicamentos, como por exemplo os antibióticos betalactâmicos, anestésicos gerais, relaxantes musculares. Seria assim interessante considerar esses testes como base para a validação de um ou mais métodos de IC para estes grupos farmacológicos.

9. Referências

1. Edwards IR AJ. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000;356:1255-6.
2. WHO. Pharmacovigilance. 2011.
3. Lasser KE AP, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *Jama*. 2002;287(17):2215-20.
4. Aagaard L HE. Information about ADRs explored by pharmacovigilance approaches: a qualitative review of studies on antibiotics, SSRIs and NSAIDs. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9:4.
5. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:PT:P DF>.
6. B S, editor. *Pharmacoepidemiology*. Sussex: John Wiley & Sons; 2000.
7. P R. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet*. 1998;351(9110):1200-1.
8. Montastruc JI SA, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):629-32.
9. Spreux A BB. La pharmacovigilance en pratique. *Transfus Clin Biol*. 1999;6:254-9.
10. Ghosh P DA. Analysis of spontaneous adverse drug reaction (ADR) reports using supplementary information. *Stat Med*. 2011;30(16):2040-55.
11. Bate A ES. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(6):427-36.
12. X Z. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *International journal of medical toxicology and drug experience*. 2003;26(3):159-86.
13. Begaud B CA, Haramburu F Organization and results of drug vigilance in France. *Revue d'epidemiologie et de santé publique*. 1994;42(5):416-23.
14. Rotham KJ LS, Sacks ST The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2004;18(6):427-36.

15. Bate A, Evans, S.J.W. . Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18(6):427-36
16. AP F. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *J R Soc Med*. 1991;84(6):341-4.
17. Hazell L SS. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
18. Nichols V T-DI, Touzin J, Delisle JF, Lebel D, Bussieres JF, Bailey B, Collin J. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance: a qualitative study conducted in Canada. *Drug Saf*. 2009;32(7):579-90.
19. SR A. Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gen Intern Med*. 2003;18(1):57-60.
20. Brvar M FN, Matjaz, Bunc M MM. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9:8.
21. Van der Hooft CS SM, Van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*. 2006;29(2):161-8.
22. AP F. - Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *J R Soc Med*. 1991;84(6):341-4.
23. Lopez-Gonzalez E HM, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(1):19-31.
24. Herdeiro MT FA, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf*. 2005;28(9):825-33.
25. Herdeiro MT FA, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf*. 2006;29(4):331-40.
26. Figueiras A HM, Polonia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *Jama*. 2006;296(9):1086-93.
27. Tabali M JE, Bockelbrink A, Witt CM, Willich SN, Ostermann T, Matthes H. Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicine. *BMC Public Health*. 2009;9:274.
28. Ribeiro-Vaz I HM, Polonia J, Figueiras A. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. *Rev Saude Publica*. 2011;45(1):129-35.
29. Herdeiro MT PJ, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Saf*. 2008;31(4):335-44.
30. WHO. International Classification of Diseases (ICD)2011.
31. Wu T JM, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010;103(6):239-50.

32. Patel H BD, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:9.
33. Trifiro G F-RA, Sturkenboom M, Diaz Acedo C, Van Der Lei J The EU-ADR project: preliminary results and perspective. *Studies in health technology and informatics.* 2009;148:43-9
34. Lundkvist J JB. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18(3):275-80.
35. Amann C HJ, Stausberg J. Hospital Admission due to Adverse Drug Events (ADE): An Analysis of German Routine Hospital Data of 2006. *Gesundheitswesen.* 2011;20:20.
36. Kongkaew C NP, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):1017-25.
37. Kvasz M AI, Gordon MJ, Ro EY, Estok R, Olkin I, Ross SD. Adverse drug reactions in hospitalized patients: A critique of a meta-analysis. *MedGenMed.* 2000;2(2).
38. Lazarou J PB, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama.* 1998;279(15):1200-5.
39. Wester K J, AK, Spigset O, Druid H, Hagg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(4):573-9.
40. Schneider PJ GM, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 1995;52(21):2415-8.
41. Ernst FR GA. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41(2):192-9.
42. Pirmohamed M JS, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj.* 2004;329(7456):15-9.
43. Macedo AF MF, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel, according to different levels of imputability. *J Clin Pharm Ther.* 2003;28(2):137-43.
44. Arimone Y BB, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Moore N, Molimard M, Haramburu F. Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(3):169-73.
45. Agbabiaka Tb SJ, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
46. Comission E. Volume 9A Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, in *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.* 2008.

47. N° 726/2004 of The European Parliament And The Council of 31 March 2004.
48. Johansson SGO HJ, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, Van Cauwenberge P, Van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-24.
49. The use of the WHO-UMC for standardised case causality assessment.
50. R G. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 2):S637-44.
51. Romano A TM, Castells M, Sanz MI, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3 Suppl):S67-73.
52. Bousquet PJ DP, Romano A, Aberer W, Bircher A, Blanca M, Brockow K, Pichler W, Torres MJ, Terreehorst I, Arnoux B, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bijl A, Bonadonna P, Burney Pg, Caimmi S, Canonica Gw, Cernadas J, Dahlen B, Daures JP, Fernandez J, Gomes E, ., Gueant JI KM, Kvedariene V, Mertes PM, Martins P, Nizankowska-Mogilnicka E, Papadopoulos N, Ponvert C, Pirmohamed M, Ring J, Salapatas M, Sanz MI, Szczeklik A, Van Ganse E, De Weck AL, Zuberbier T, Merk HF, Sachs B, Sidoroff A. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GALEN platform. The Galenda project. *Allergy*. 2009;64(2):194-203.
53. Demoly P PW, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in Allergy: 1--drug allergy/hypersensitivity. *Allergy*. 2008;63(5):616-9.
54. Medicine CFEb. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence 2011. 2011.
55. Hopf Y WM, Williams D. Adverse-drug-reaction related admissions to a hospital in Scotland. *Pharm World Sci*. 2008;30(6):854-62.
56. Beijer HJ dBC. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24(2):46-54.
57. Fattinger K RM, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Stocker DN, Braunschweig S, Kullak-Ublick GA, Galeazzi RL, Follath F, Gasser T, Meier PJ. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(2):158-67.
58. Alexopoulou A DS, Mantzoukis D, Pitsariotis T, Kandyli A, Deutsch M, Archimandritis AJ. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med*. 2008;19(7):505-10.
59. Davies Ec Fau - Green CF, Green Cf Fau - Taylor S, Taylor S Fau - Williamson PR, Williamson Pr Fau - Mottram DR, Mottram Dr Fau -

- Pirmohamed M, M P. - Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2):11.
60. Thong BY TT. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;71(5):684-700.
61. Ensina LF AM, Koch T, Guzman E, Paoli R, Nunes IC. Drug hypersensitivity in students from São Paulo, Brazil. *Clinics*. 2010;65:1009-11.
62. Green CF MD, Rowe PH, Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25(5):355-61.
63. Hunziker T BR, Kuenzi UP, Maibach R, Braunschweig S, Halter F, Hoigné RV. Classification of ADRs: a proposal for harmonization and differentiation based on the experience of the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Bern/St. Gallen, 1974–1993. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2002;11(2):159-63.
64. Khan DA SR. Drug allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2, Supplement 2):S126-S37.e1.
65. Moore N LD, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(3):301-8.
66. Park CS KT, Kim SL, Kim JY, Yang KA, Bae YJ, Cho YS, Moon HB. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008;17(9):919-25.
67. Ensina LF FF, Gesu G, Malaman MF, Chavarria ML, Bernd LAG. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2009;32(2):42 - 7.
68. Davies EC GC, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2):11.

Anexos

Anexo I: Grupos farmacoterapêuticos dos fármacos das reacções adversas a medicamentos notificadas

Grupo farmacoterapêutico	n (%)
1.1.1.1. Benzilpenicilinas e fenoximetilpenicilina	2 (1,6)
1.1.1.2. Aminopenicilinas	3 (2,4)
1.1.1.3. Isoxazolilpenicilinas	1 (0,8)
1.1.10. Quinolonas	4 (3,2)
1.1.11. Outros antibacterianos	1 (0,8)
1.1.2.1. Cefalosporinas de primeira geração	2 (1,6)
1.1.2.2. Cefalosporinas de segunda geração	3 (2,4)
1.1.2.3. Cefalosporinas de terceira geração	1 (0,8)
1.1.5. Associação de penicilinas com inibidores das lactamases beta	9 (7,2)
1.1.8. Macrólidos	4 (3,2)
1.1.9. Sulfonamidas e suas associações	2 (1,6)
10.1.1. Anti-histaminicos H1 sedativos	1 (0,8)
15.1.1. Antibacterianos	1 (0,8)
15.2.1. Corticoesteróides	1 (0,8)
15.5. Anestésicos locais	1 (0,8)
16.2.2.1. Anti-estrogénios	1 (0,8)
19.1.1. Produtos iodados	1 (0,8)
2.10. Analgésicos e antipiréticos	30 (24,0)
2.11. Medicamentos usados na enxaqueca	1 (0,8)
2.12. Analgésicos estupfacientes	2 (1,6)
2.2. Anestésicos locais	1 (0,8)
2.3.1. Acção central	5 (4,0)
2.6. Antiepilépticos e anticonvulsivantes	1 (0,8)

2.7. Antieméticos e antivertiginosos	1 (0,8)
3.2.4. Bloqueadores da entrada de cálcio classe IV	1 (0,8)
3.4.2.2. Antagonistas dos receptores da angiotensina	1 (0,8)
3.4.3. Bloqueadores da entrada de cálcio	1 (0,8)
3.5.1. Antianginosos	1 (0,8)
5.1.1. Agonistas adrenérgicos beta	1 (0,8)
5.1.2. Antagonistas colinérgicos	1 (0,8)
5.1.3.1. Glucocorticóides	5 (4,0)
5.1.3.2. Antagonistas dos leucotrienos	1 (0,8)
5.2.1. Antitússicos	1 (0,8)
6.4. Antiespasmódicos	1 (0,8)
6.7. Anti-hemorroidários	1 (0,8)
7.3. Anti-infecciosos e anti-sépticos urinários	1 (0,8)
8.2.2. Glucocorticoides	1 (0,8)
9.1.10. Anti-inflamatórios não esteróides para uso tópico	1 (0,8)
9.1.2. Derivados do ácido acético	10 (8,0)
9.1.3. Derivados do ácido propiónico	16 (12,8)
9.1.6. Oxicans	5 (4,0)
9.1.7. Derivados sulfanilamídicos	8 (6,4)

Anexo II: Princípios activos descritos nas reacções adversas a medicamentos notificadas

Princípios activos	n (%)
Aceclofenac	1 (0,8)
Acetilsalicilato de lisina	6 (4,8)
Ácido acetilsalicílico	7 (5,6)
Ácido clavulâmico	9 (7,2)
Adrenalina	1 (0,8)
Amoxicilina	12 (9,6)
Ácido ascórbico	5 (4,0)
Benzilpenicilina benzatiníca	2 (1,6)
Benzilpenicilina potássica	1 (0,8)
Benzilpenicilina procaína	1 (0,8)
Beta – Histina	1 (0,8)
Betametasona	1 (0,8)
Brometo de Ipratrópio	1 (0,8)
Bromofeniramina	1 (0,8)
Buclizina	1 (0,8)
Budesonida	1 (0,8)
Butilescopolamina	1 (0,8)
Cafeína	3 (2,4)
Candesartan	1 (0,8)
Carbamazepina	1 (0,8)
Cefaclor	2 (1,6)
Cefatrizina	2 (1,6)
Ceftriaxona	1 (0,8)
Cefuroxima	1 (0,8)
Cinchocaina	1 (0,8)
Ciprofloxacina	2 (1,6)
Claritromicina	2 (1,6)
Clindamicina	1 (0,8)
Clonixin	3 (2,4)
Codeína	4 (3,2)
Dexibuprofeno	1 (0,8)
Diclofenac	10 (8,0)

Diltiazem	1 (0,8)
Eritromicina	2 (1,6)
Feniltoloxamina	1 (0,8)
Flucloxacilina	1 (0,8)
Fluorometolona	1 (0,8)
Fluticasona	2 (1,6)
Hidroclorotiazida	1 (0,8)
Ibuprofeno	13(10,4)
Iodixanol	1 (0,8)
Lidocaína	1 (0,8)
Meloxicam	3 (2,4)
Metamizol magnésico	2 (1,6)
Montelukast	1 (0,8)
Moxifloxacina	1 (0,8)
Naproxen	2 (1,6)
Nimesulide	8 (6,4)
Nitrofurantoína	1 (0,8)
Ofloxacina	1 (0,8)
Oxibuprocaína	1 (0,8)
Paracetamol	14 (11,2)
Piroxicam	2 (1,6)
Policresulen	1 (0,8)
Prednisolona	1 (0,8)
Prulifloxacina	1 (0,8)
Pseudoefedrina	1 (0,8)
Salbutamol	1 (0,8)
Sulfametoxazol	2 (1,6)
Tamoxifeno	1 (0,8)
Tiocolquicosido	5 (4,0)
Tramadol	2 (1,6)
Trimetoprim	2 (1,6)
Tripolidina	1 (0,8)

Anexo III: Descrição das reacções adversas a medicamentos notificadas de acordo com o MedDra

Sintomas	n (%)
Abdominal discomfort	1 (0,8)
Abdominal pain	3 (2,4)
Acne	1 (0,8)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,8)
Anal ulcer	1 (0,8)
Anaphylatic reaction	3 (2,4)
Anaphylatic shock	4 (3,2)
Angioedema	18 (14,4)
Asthenia	2 (1,6)
Asthma	1 (0,8)
Bronchospasm	1 (0,8)
Chest discomfort	1 (0,8)
Chest pain	1 (0,8)
Choking sensation	1 (0,8)
Constipation	1 (0,8)
Cough	2 (1,6)
Dermatitis bullous	1 (0,8)
Diarrhoea	4 (3,2)
Dizziness	5 (4,0)
Dysphonia	2 (1,6)
Dyspnoea	23 (18,4)
Eczema	1 (0,8)
Erythema	1 (0,8)
Eye oedema	4 (3,2)
Eye pruritus	2 (1,6)
Eyelid oedema	11 (8,8)
Face oedema	17 (13,6)
Formication	1 (0,8)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0,8)
Gastritis	1 (0,8)
Generalised erythema	1 (0,8)
Generalised oedema	2 (1,6)

Hepatic function abnormal	1 (0,8)
Hypotension	4 (3,2)
Laryngeal oedema	3 (2,4)
Lip oedema	16 (12,8)
Localised oedema	1 (0,8)
Loss of consciousness	3 (2,4)
Malaise	1 (0,8)
Mouth ulceration	1 (0,8)
Mucosal ulceration	1 (0,8)
Musculoskeletal discomfort	1 (0,8)
Nausea	4 (3,2)
Ocular hyperaemia	1 (0,8)
Odynophagia	1 (0,8)
Oedema peripheral	5 (4,0)
Oral pruritus	1 (0,8)
Oropharyngeal discomfort	3 (2,4)
Palatal oedema	1 (0,8)
Palmar erythema	1 (0,8)
Palpitations	1 (0,8)
Panic	0 (0,0)
Paraesthesia	1 (0,8)
Periorbital oedema	7 (5,6)
Presyncope	1 (0,8)
Pruritus	10 (8,0)
Pruritus generalised	8 (6,4)
Pyrexia	2 (1,6)
Rash	12 (9,6)
Rash generalised	9 (7,2)
Rash macular	7 (5,6)
Rash maculo-papular	7 (5,6)
Rash papular	1 (0,8)
Rash pruritic	11 (8,8)
Rash pustular	1 (0,8)
Rash vesicular	3 (2,4)
Rhinitis	1 (0,8)
Rhinorrhoea	1 (0,8)
Skin exfoliation	1 (0,8)
Skin lesion	1 (0,8)

Somnolence	1 (0,8)
Stritor	5 (4,0)
Sweat gland disorder	1 (0,8)
Syncope	2 (1,6)
Tachycardia	2 (1,6)
Throat irritation	1 (0,8)
Tongue oedema	6 (4,8)
Urticaria	53 (42,4)
Vaginal ulceration	1 (0,8)
Visual acuity reduced	1 (0,8)
Vomiting	7 (5,6)
Wheezing	5 (4,0)

Anexo IV: Duração das reacções adversas a medicamentos notificadas

Duração da RAM	n	(%)
30 minutos	2	4,8%
1 hora	4	9,5%
2 horas	2	4,8%
3 horas	2	4,8%
5 horas	1	2,4%
6 horas	3	7,1%
8 horas	2	4,8%
12 horas	2	4,8%
24 horas	6	14,3%
2 dias	1	2,4%
3 dias	3	7,1%
4 dias	1	2,4%
5 dias	1	2,4%
6 dias	1	2,4%
7 dias	1	2,4%
10 dias	2	4,8%
15 dias	1	2,4%
1 semana	5	11,9%
3 semanas	1	2,4%
1 mês	1	2,4%

Anexo V: Tabela para cálculo do coeficiente *kappa weighted*

		UAF do SIA				
		Definitiva	Provável	Possível	Improvável	Total
UFN	Definitiva	0	5	0	1	6
	Provável	4	61	10	7	82
	Possível	0	7	3	2	12
	Improvável	0	0	0	0	0
	Total	4	73	13	10	100

Anexo VI: Protocolo de colaboração entre a Unidade de Farmacovigilância do Norte e o Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de São João



UNIDADE DE
FARMACOVIGILÂNCIA
DO NORTE

PROTOCOLO DE COLABORAÇÃO

Unidade de Farmacovigilância do Norte

Serviço de Imunoalergologia / Consulta de Alergia a Fármacos do Hospital de
São João, E.P.E.

A Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN) e o Serviço de Imunoalergologia / Consulta de Alergia a Fármacos do Hospital de São João, E.P.E. estabelecem o seguinte protocolo de colaboração:

- 1- Um farmacêutico da UFN reúne regularmente com o médico representante do Serviço de Imunoalergologia / Consulta de Alergia a Fármacos do Hospital de São João, E.P.E.
- 2- O médico representante da Consulta de Alergia a Fármacos do Hospital de São João, E.P.E. fornece ao farmacêutico da UFN os processos clínicos dos doentes cujos episódios de suspeita de Reacção Adversa a Medicamentos (RAM) deseja notificar.
- 3- O farmacêutico da UFN analisa os processos clínicos em questão e retira a informação necessária para proceder à notificação das suspeitas de RAM.
- 4- O procedimento descrito em 3 é autorizado e supervisionado pelo médico representante da Consulta de Alergia a Fármacos do Hospital de São João, E.P.E.
- 5- Finalizado este procedimento, as notificações são processadas, validadas e avaliadas, seguindo o circuito normal do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

(Inês Ribeiro Vaz, UFN)

(Joana Isabel Marques, UFN)

(Cármen Botelho, Consulta de Alergia a Fármacos do Hospital de São João, E.P.E.)