

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM
INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DA IMPUTABILIDADE
DE MEDICAMENTOS A REACÇÕES ADVERSAS

ANA FILIPA PEREIRA AMARAL DE MACEDO



DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE
UM INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DA
IMPUTABILIDADE DE MEDICAMENTOS A
REACÇÕES ADVERSAS

ANA FILIPA PEREIRA AMARAL DE MACEDO

ORIENTADOR: PROF. DOUTOR FRANCISCO BATEL MARQUES
CO-ORIENTADOR: PROF. DOUTOR CARLOS FONTES RIBEIRO

TRABALHO DE INVESTIGAÇÃO COM VISTA À OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR EM FARMÁCIA CLÍNICA

BOLSEIRA DE INVESTIGAÇÃO DA FUNDAÇÃO PARA A CIÊNCIA E A
TECNOLOGIA - PROGRAMA PRAXYS BD/758/2000



*SE CADA OBJECTIVO TIVESSE UM MOTIVO...
TUDO NA VIDA TERIA UM BELO SORRISO, COMO MODO DE AGRADECER!*

Agradecer é reconhecer a beleza de cada momento. É saber receber o que a vida nos dá como possibilidade de crescimento. O meu obrigado por toda a ajuda, toda a orientação e amor recebidos e mesmo os momentos de dificuldade, em que renovei a aposta em mim e nos outros, e redescobri a criatividade de ser pessoa.

Ao Professor Doutor Francisco Batel Marques, meu orientador, agradeço o desafio proposto, a confiança nas minhas capacidades e o entusiasmo com que abraçou este projecto.

Ao Professor Doutor Carlos Alberto Fontes Ribeiro, meu co-orientador, agradeço a sua presença inteligente e atenta.

À Professora Doutora Margarida Caramona, a minha gratidão pelo envolvimento e motivação constantes.

Ao Professor Doutor Frederico Teixeira, presidente do Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC), o meu agradecimento pela forma como me recebeu na instituição. Ao Professor Doutor Vítor Rodrigues e ao Dr. Luíz Santiago, o meu agradecimento pela colaboração disponibilizada.

À restante equipa do NFC: Germano, Teresa, Paulo, Rute e João, o meu obrigado porque em todos os momentos fizeram também vossa esta tese. Obrigado pela verdadeira companhia.

À equipa da biblioteca da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, em particular à Dr.^a Noémia Canas e à Dona Alice Rodrigues, agradeço a incansável ajuda e a valiosa orientação no processo de pesquisa bibliográfica.

Agradeço ainda a compreensão dos colegas da Universidade da Beira Interior, em particular à Professora Doutora Luiza Granadeiro, o inigualável apoio e disponibilidade. Obrigado pelo verdadeiro acolhimento.

Aos meus pais e irmã, obrigado pela ternura incondicional.

Aos amigos, um abraço, porque o mais bonito é experimentar que vocês não esperam que eu agradeça! ...

INTRODUÇÃO

A avaliação donexo de causalidade entre uma suspeita de reacção adversa e a exposição a um medicamento é crítica em Farmacovigilância, particularmente pelas suas implicações no balanço benefício-risco de medicamentos.

Diferentes algoritmos têm sido propostos para esta avaliação. Nenhum algoritmo é aceite como referência, reconhecendo-se a necessidade de uma análise comparativa de todas as estratégias decisoriais em condições semelhantes.

OBJECTIVO

Analisar comparativamente os diversos algoritmos decisoriais e caracterizar a imputação de causalidade decorrente da sua utilização, validando a sua utilidade no diagnóstico de reacções adversas a medicamentos (RAMs).

MÉTODO

Foi efectuada uma análise teórica comparativa de 15 algoritmos seleccionados. Os resultados da imputação de causalidade decorrentes da aplicação dos algoritmos e obtidos pela introspecção global (IG) de um grupo de especialistas foram sistematicamente comparados.

RESULTADOS

A análise teórica dos diferentes algoritmos não revelou um padrão nos critérios imputados, na sua interpretação, na sua ponderação, no modo de combinação e na terminologia de causalidade utilizada. A avaliação da imputação de causalidade de 500 notificações apresentou elevada consistência para todos os algoritmos. O acordo médio entre os diferentes algoritmos e a IG foi de 43%. Nenhum algoritmo apresentou 100% de acordo com a IG, para nenhum nível de causalidade. Nenhum par de algoritmos apresentou 100% de acordo entre si e nenhum acontecimento adverso

foi igualmente imputado por todos os algoritmos. A presença de variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo foi responsável por uma diminuição média de 7% no acordo com a IG. Os algoritmos apresentaram elevada sensibilidade (média 93%) e pequena especificidade (média 7%), parâmetros que diminuíram com a presença de variáveis de confundimento e que variaram com a gravidade e com a novidade dos acontecimentos adversos. Nenhum algoritmo apresentou boa acuidade na amostra total e independentemente da presença de variáveis de confundimento.

CONCLUSÕES

Não foi identificado nenhum algoritmo de referência. Os algoritmos decisionais não substituem a introspecção global e não constituem uma alternativa definitiva de imputação de causalidade de reacções adversas a medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE

Farmacovigilância, Reacção adversa, Causalidade, Imputação, Algoritmo, Introspecção Global.

INTRODUCTION

Causality assessment of identified adverse events during drug exposure is crucial in Pharmacovigilance, particularly due to its implications in benefit-risk evaluation.

Several decisional algorithms have been published. None of the algorithms have been universally accepted as a gold standard and there is a lack of comparative analysis of all decisional strategies under similar conditions.

PURPOSE

To compare the different decisional algorithms, as well as, to evaluate and compare causality assessments, those produced by algorithms with those obtained through the consensus of a specialist's panel, in order to determine the usefulness of algorithms on the causality assessment of adverse drug reactions (ADR).

METHOD

An expert panel assessed ADR reports using Global Introspection (GI), while an independent researcher assessed the causality of the same reports using 15 selected algorithms. Causality assessments produced by both modalities were systematically compared and analysed.

RESULTS

The theoretical comparative analysis of decisional algorithms did not reveal any pattern in the causality assessment criteria, the interpretation, the ponderation, the combination and the causality assessment terms. Causality assessment of 500 ADR reports presented high consistency between all the algorithms, however, low rates of agreement with G.I. were

found (average 43%). Total agreement with GI was not found for any algorithm, at any level of causality. Total agreement was not found for any pair of algorithms. None of the adverse events was imputed equally by all the algorithms. The presence of identified confounding variables was found to diminish the agreement with GI, 7% in average. Algorithms presented high rates of sensibility (average of 93%) and low rates of specificity (average of 7%). These rates diminished with the presence of confounding variables and varied with the seriousness and expectedness of adverse events. None of the algorithms presented good accuracy in the total sample, independent of the presence of confounding variables.

CONCLUSION

A reference method was not identified. Decisional algorithms do not replace GI and are not definite alternatives in the causality assessment of adverse drug reactions.

KEY WORDS

Pharmacovigilance, Adverse Drug Reaction, Causality Assessment, Imputation, Algorithm, Global Introspection.

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. ENQUADRAMENTO HISTÓRICO E LEGAL	18
1.2. UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS - PRINCIPAIS PROBLEMAS	24
1.3. MONITORIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS	26
1.3.1 NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA	27
1.4. ANÁLISE BENEFÍCIO - RISCO E COMUNICAÇÃO EM FARMACOVIGILÂNCIA	30
1.5. REACÇÃO ADVERSA - TERMOS E CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO	33
1.5.1. MECANISMO	34
1.5.2. GRAVIDADE E NOVIDADE	34
1.5.3. FREQUÊNCIA	35
1.5.4. PREVENÇÃO	37
1.5.5. CAUSALIDADE	39
1.6. IMPUTAÇÃO DE CAUSALIDADE	40
1.6.1 IMPUTAÇÃO DE CASOS INDIVIDUAIS E IMPUTAÇÃO DE CASOS ACUMULADOS	41
1.6.2 CRITÉRIOS E METODOLOGIAS DE IMPUTAÇÃO	43
1.6.2.1 IMPUTAÇÃO ALGORÍTMICA	45
2. OBJECTIVO	49
3. MÉTODO	51
4. RESULTADOS	69
4.1. ANÁLISE COMPARATIVA DOS ALGORITMOS DECISIONAIS	69
4.2. IMPUTAÇÃO DE CAUSALIDADE PELOS ALGORITMOS DECISIONAIS	93
5. DISCUSSÃO	143
CONCLUSÕES	159
BIBLIOGRAFIA	161
GLOSSÁRIO DE TERMOS E ABREVIATURAS	175
ANEXO I	177
ANEXO II	235

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1	Exemplo da classificação, segundo a WHOART, da manifestação adversa úlcera no estômago.	57
Tabela 2	Exemplo da classificação, segundo a ICD.9.CM, da indicação terapêutica "Hipertensão arterial".	57
Tabela 3	Exemplo da classificação, segundo o sistema ATC, da Ticlopidina.	59
Tabela 4	Identificação de variáveis de confundimento.	63
Tabela 5	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos de cada algoritmo decisional.	65
Tabela 6	Critérios de causalidade previstos pelos diferentes algoritmos decisoriais.	70
Tabela 7	Terminologia utilizada na imputação de causalidade pelos algoritmos decisoriais.	78
Tabela 8	Descrição da amostra de doentes que integrou o estudo.	79
Tabela 9	Descrição da amostra de doentes que apresentou suspeitas de reacções adversas graves (de acordo com o NFC) e inesperadas.	79
Tabela 10	Descrição da amostra de notificadores que integrou o estudo.	80
Tabela 11	Descrição da amostra de notificadores, nos casos de suspeitas de reacções adversas graves (de acordo com o NFC).	81
Tabela 12	Descrição da amostra de notificadores, nos casos de suspeitas de reacções adversas inesperadas.	81
Tabela 13	Descrição das suspeitas de reacções adversas que integraram o estudo. Classificação das manifestações adversas segundo a World Health Organization Adverse Reaction Terminology.	83
Tabela 14	Gravidade das suspeitas de reacções adversas (critérios da O.M.S.), de acordo com o notificador e de acordo com o Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC).	84
Tabela 15	Evolução das suspeitas de reacções adversas.	84
Tabela 16	Descrição da amostra de medicamentos suspeitos que integrou o estudo. Classificação anatómica, terapêutica e química (ATC) dos medicamentos suspeitos.	85
Tabela 17	Via de administração dos medicamentos suspeitos.	87
Tabela 18	Descrição da amostra de outros medicamentos (administrados nos 3 meses anteriores ao início da suspeita de reacção adversa) e patologias concomitantes que integrou o estudo.	88
Tabela 19	Caracterização das suspeitas de interacção, de acordo com o notificador e de acordo com o Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC).	89
Tabela 20	Descrição do parecer clínico do notificador quanto à relação causal entre o medicamento suspeito e as suspeitas de reacções adversas.	89
Tabela 21	Descrição dos comentários no Boletim de Notificação (B.N.).	90
Tabela 22	Descrição da amostra de notificações adversas que necessitou follow up. Qualidade das notificações, caracterizada de acordo com a necessidade de follow up e com a estrutura do boletim de notificação.	91

Tabela 23	Caracterização das suspeitas de reacções adversas de acordo com a informação que serviu de base à imputação.	92
Tabela 24	Características da suspensão do medicamento suspeito.	93
Tabela 25	Características das notificações adversas.	94
Tabela 26	Características das notificações adversas graves.	97
Tabela 27	Características das notificações adversas inesperadas.	98
Tabela 28	Avaliação de causalidade obtida pela Introspecção Global (OMS) e resultante da utilização dos diferentes algoritmos. Resultados no total da amostra.	99
Tabela 29	Avaliação de causalidade obtida pela Introspecção Global (OMS) e resultante da utilização dos diferentes algoritmos. Resultados no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas graves.	99
Tabela 30	Avaliação de causalidade obtida pela Introspecção Global (OMS) e resultante da utilização dos diferentes algoritmos. Resultados no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas inesperadas.	100
Tabela 31	Capacidade de imputação dos diferentes algoritmos decisionais, para o tipo de informação disponível.	100
Tabela 32	Inconsistência na imputação algorítmica, de acordo com o observador. Resultados quantitativos (n) e qualitativos (variação da imputação do investigador relativamente à do médico especialista em medicina interna).	101
Tabela 33	Inconsistência na imputação algorítmica, de acordo com as características das suspeitas de reacções adversas. Resultados quantitativos (n) e qualitativos (variação da imputação do investigador relativamente à reavaliação dos casos).	101
Tabela 34	Correspondência entre os termos utilizados na imputação de causalidade	102
Tabela 35	Acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos; na amostra total, no caso de suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas. Resultados totais e por níveis de causalidade.	103
Tabela 36	Acordo na avaliação de causalidade obtida pelos diferentes algoritmos decisionais (%). Resultados na amostra total.	104
Tabela 37	Acordo na avaliação de causalidade obtida pelos diferentes algoritmos decisionais (%). Resultados no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas graves.	105
Tabela 38	Acordo na avaliação de causalidade obtida pelos diferentes algoritmos decisionais (%). Resultados no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas inesperadas.	105
Tabela 39	Acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, na amostra total. Resultados totais e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento.	107
Tabela 40	Acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos, no caso de suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas. Resultados totais e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento.	107
Tabela 41	Acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, de acordo com os diferentes níveis de causalidade. Resultados na amostra total e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento.	109
Tabela 42	Acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, de acordo com os diferentes níveis de causalidade, no caso de suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas. Resultados na amostra total e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento.	110

Tabela 43	Variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisional.	112
Tabela 44	Variação no acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos decisoriais, por interferência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo. Resultados no total da amostra.	118
Tabela 45	Variação no acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos decisoriais, por interferência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo. Resultados para as suspeitas de reações graves e inesperadas.	118
Tabela 46	Principais critérios de causalidade imputados pelos algoritmos decisoriais, de acordo com os diferentes níveis de causalidade.	120
Tabela 47	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos diferentes algoritmos decisoriais (95% Intervalos de Confiança). Resultados no total da amostra e de acordo com a ausência e presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo.	122
Tabela 48	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos diferentes algoritmos decisoriais (95% Intervalos de Confiança), no caso de suspeitas de reações adversas graves. Resultados no total da amostra e de acordo com a ausência e presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo.	124
Tabela 49	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos diferentes algoritmos decisoriais (95% Intervalos de Confiança), no caso de suspeitas de reações adversas inesperadas. Resultados no total da amostra e de acordo com a ausência e presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo.	126
Tabela 50	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados no total da amostra.	128
Tabela 51	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na ausência de variáveis de confundimento.	128
Tabela 52	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na presença de variáveis de confundimento.	129
Tabela 53	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados no total da amostra.	132
Tabela 54	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na ausência de variáveis de confundimento.	133
Tabela 55	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na presença de variáveis de confundimento.	133
Tabela 56	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados no total da amostra.	136
Tabela 57	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na ausência de variáveis de confundimento.	137
Tabela 58	Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na presença de variáveis de confundimento.	137

Figura 1	Enquadramento da Farmacovigilância no Sistema Nacional e Internacional de Saúde.	23
Figura 2	Detecção de Sinais em Farmacovigilância.	42
Figura 3	Boletim de Notificação destinado a enfermeiros (frente).	53
Figura 4	Boletim de notificação destinado a enfermeiros (verso).	54
Figura 5	Representação esquemática de possível confundimento.	62
Figura 6	Curvas "Receiver Operator Characteristic" (ROC)	67
Figura 7	Imputação algorítmica.	69
Figura 8	Acordo entre a avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da aplicação dos algoritmos decisionais, de acordo com os diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento.	107
Figura 9	Acordo médio na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, de acordo com os diferentes níveis de causalidade. Resultados na amostra total e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento.	109
Figura 10	Acordo médio na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, de acordo com os diferentes níveis de causalidade. Resultados no total de casos graves e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento.	110
Figura 11	Acordo médio na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, de acordo com os diferentes níveis de causalidade. Resultados no total de casos inesperados e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento.	111
Figura 12 a 26	Comparação do acordo esperado entre a I.G. a utilização dos diferentes algoritmos, com o acordo observado nos casos de combinação de duas ou três das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo.	114
Figura 27	Curvas ROC dos diferentes algoritmos decisionais, na amostra total.	140
Figura 28	Curvas ROC dos diferentes algoritmos decisionais, na ausência de variáveis de confundimento.	141
Figura 29	Curvas ROC dos diferentes algoritmos decisionais, na presença de variáveis de confundimento.	141

"O indivíduo que utiliza os medicamentos é a razão de todos os esforços desenvolvidos pelas ciências da saúde"¹.

A utilização de um medicamento como instrumento de saúde comporta riscos médicos, sociais e económicos que devem ser ponderados face à magnitude dos benefícios esperados e tendo em conta as alternativas terapêuticas disponíveis. No contexto do doente individual *"Não existe nenhum medicamento 100% seguro, para todas as pessoas, em todas as circunstâncias"*². Neste sentido, a qualidade, segurança e eficácia de uma intervenção terapêutica são conceitos dinâmicos que adquirem significado no contexto da prática clínica.

A evolução técnica e científica após o final da segunda guerra mundial, a harmonização das políticas de saúde, a livre circulação de pessoas, bens, serviços e capital e a integração no mercado único europeu globalizaram o desenvolvimento e comercialização de novos fármacos, com a consequente exposição rápida e massiva a limitada evidência de segurança^{3,4}. Se no passado o número limitado de medicamentos tornava o compromisso entre o benefício clínico e o risco tolerável⁵, actualmente a renovação constante de armas terapêuticas faz-se sobretudo no sentido duma opção cada vez mais segura entre alternativas igualmente eficazes^{6,7}. Hoje o desafio não constitui apenas a detecção e sinalização precoce dos problemas resultantes da utilização de medicamentos, mas também a rápida determinação dos seus verdadeiros benefícios e riscos⁸.

A avaliação integrada do balanço benefício-risco no doente específico, implícita ou explicitamente, deve constituir a base de toda a decisão em saúde⁹. É expressão viva da ética médica de raiz hipocrática, que afirmava como preceito deontológico a obrigação de o médico agir segundo o melhor interesse do doente, concorrendo para a afirmação da dignidade humana¹⁰.

As reacções adversas a medicamentos (RAMs) representam apenas um dos diversos problemas de segurança relacionados com o uso dos medicamentos^{11,12}, mas constituem uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em

cuidados de saúde^{13,14}. Foram identificadas como a 4ª causa de morte nos E.U.A. em 1994, à frente das mortes por doenças pulmonares e das mortes por acidentes¹⁵.

Diferentes estudos revelam a responsabilidade da doença iatrogénica em cerca de 5% dos internamentos hospitalares^{15,16,17}, ocorrendo ainda em cerca de 11% dos doentes internados¹⁵. Duplica os custos, o tempo de internamento e a mortalidade¹⁸. Uma percentagem estimada em 50% é potencialmente prevenível^{18,19}. Apenas cerca de 1% das reacções adversas são notificadas^{20,21}.

A detecção de RAMs durante a investigação pré-comercial dos medicamentos é limitada pelo pequeno valor predictivo dos estudos de toxicidade animal e pela falta de representatividade dos ensaios clínicos. Tal é particularmente relevante para RAMs com longos tempos de latência ou associadas ao uso prolongado de um medicamento, para RAMs graves e inesperadas, mas raras; RAMs que resultem de interacções farmacológicas e RAMs que ponham em risco apenas determinado grupo de doentes^{6,22}. Assim, a vigilância pós-comercialização revela-se fundamental para o conhecimento efectivo do perfil de segurança dos medicamentos²³.

A identificação da doença iatrogénica medicamentosa e a monitorização do seu impacto numa perspectiva populacional, como fonte de informação das consequências e determinantes da utilização de medicamentos na saúde pública e individual, deu lugar ao desenvolvimento de uma disciplina da Farmacoepidemiologia - a Farmacovigilância²⁴.

1.1 ENQUADRAMENTO HISTÓRICO E LEGAL

*"As primeiras RAMs devem ter ocorrido quando o homem usou pela primeira vez as plantas na medicina, quando aprendeu a produzir álcool e a fumar tabaco"*²⁵.

Encontramos referências à possível toxicidade dos fármacos tão antigas quanto a sua existência^{25,26,27,28}:

- 2000 a.c. - Código de Hammurabi: "o médico que causar a morte a um doente deve perder as suas mãos".
- 500 a.c. - Hipócrates: *Primum non nocere*.

-
- 200 - Galeno: Diferencia medicamentos dotados de uma acção principal e de uma outra acção secundária.
 - 1538 - Paracelso: "a dose determina a toxicidade de uma substância".
 - 1877 - Comissão de médicos ingleses investiga mortes associadas ao uso de clorofórmio como anestésico.

No século XX as reacções adversas atraem particular atenção devido a acidentes associados ao uso de determinados medicamentos, reflectindo um crescente envolvimento governamental na regulamentação do uso seguro e eficaz dos medicamentos²⁹:

- 1922 - Inquérito para apurar a responsabilidade do salvarsan (arsenical orgânico usado no tratamento da sífilis) em numerosos casos de icterícia.
- 1937 - Mais de 100 pessoas (incluindo 34 crianças) morrem por insuficiência renal devido a um elixir de sulfanilamida em dietilenoglicol.
- É elaborado o *Food, Drug and Cosmetic Act* (1938), documento em que a F.D.A. (*Food and Drug Administration*) passa a requerer estudos de toxicidade e provas clínicas de segurança farmacológica.
- 1950 - O clorafenicol é identificado como possível causa de anemia aplásica.
- 1952 - É publicado o primeiro livro científico sobre reacções adversas: *Meyler's Side Effects of Drugs*.
- 1957 - Grave acidente com um injectável em Portugal. É legislada a obrigatoriedade de uma avaliação dos medicamentos e autorização de comercialização.
- Em 1960 a F.D.A. inicia a recolha de notificações adversas e desenvolve programas de monitorização de fármacos a nível hospitalar.
- 1961 - McBride declara, em carta ao editor do jornal *Lancet*³⁰, uma possível relação entre a exposição uterina ao hipnótico talidomida e a malformação congénita focomélia. É publicado em 1961 um relatório a confirmar a associação e em 1962 é suspensa a comercialização da talidomida.
- 1966 - Doença tromboembólica associada ao uso de elevadas doses de contraceptivos orais estrogénicos.
- 1970 - Neuropatia óptica subaguda associada ao uso de clioquinol.

-
- 1971 - Associação entre uso de dietilstilbestrol na gravidez e a ocorrência de uma forma rara de carcinoma vaginal nas filhas, 10 a 20 anos mais tarde.
 - 1975 - Síndrome oculomucocutâneo associado ao uso de practolol.
 - 1983 - Perfuração do intestino associada à utilização de uma formulação de libertação controlada de indometacina.
 - 1987 - Remoção do mercado do medicamento Bendectin® (também comercializado como Debendox® - antiemético constituído pela associação de três princípios activos: doxilamina, piridoxina e dicicloverina) por suspeita de efeitos teratogénicos. Este é um dos casos em que medicamentos foram retirados do mercado, apesar da falta de evidência científica relativamente à associação com um acontecimento adverso^{25,31}. Estudos epidemiológicos posteriores sugerem que a administração de Bendectin® durante a gravidez não aumenta o risco de estenose pilórica³².

Com um total de vítimas estimado em 10 000 (de cerca de 60% de bebés sobreviventes)³³, a teratogenia pela talidomida revelou-se a catástrofe de domínio farmacêutico mais importante do século XX, desencadeando o desenvolvimento de sistemas nacionais e internacionais de farmacovigilância³⁴.

A agência Britânica do medicamento, *Medicines Control Agency* (M.C.A.), estabelece em 1964 o *Committee on Safety of Drugs* (C.S.D.) - que em 1971 é denominado *Committee on Safety of Medicines* (C.S.M.) -, com o poder de decisão sobre a autorização de introdução no mercado de novos medicamentos e de avaliação da segurança dos medicamentos já comercializados. Também em 1964, Inman, sob direcção de Derrick Dunlop (presidente do C.S.D.), estabeleceu um programa de recolha sistemática de reacções adversas a medicamentos, através da notificação espontânea e voluntária pelos profissionais de saúde - o chamado *Yellow Card Scheme*^{35,36}.

Apesar dos Estados Unidos não autorizarem a comercialização da talidomida, sendo poupados a esta epidemia, em 1962 a agência do medicamento americana (F.D.A.) passa a requisitar à indústria farmacêutica estudos farmacotxicológicos mais extensos e ensaios clínicos randomizados antes da comercialização de um novo medicamento. É revista a eficácia de todos os fármacos comercializados entre 1938 e 1962.

Actualmente, o *Center for Drug Evaluation and Research* (C.D.E.R.) dos Estados Unidos possui um sistema de notificação espontânea, o *Adverse Event Research System* (A.E.R.S.), com um programa de recolha e avaliação de notificações adversas, o *MEDWatch Program* (*Medical Products Reporting Program*).

A Organização Mundial de Saúde (O.M.S), também em 1962, reconhece a gravidade dos problemas de segurança medicamentosa, aprovando em assembleia (*The Twentieth World Health Assembly*) a resolução 20.51, que constituiu a base do desenvolvimento de um sistema internacional de monitorização de reacções adversas a medicamentos. Do trabalho conjunto com a F.D.A., é fundado em 1968 o centro de monitorização internacional de medicamentos, inicialmente designado *W.H.O. Pilot Research Project for International Drug Monitoring*, com sede em Alexandria, E.U.A.³⁷.

Dez centros nacionais de monitorização participaram nesta fase piloto: Austrália, Canadá, Checoslováquia, República Federal Alemã, Holanda, Irlanda, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos da América. Em 1970, os resultados piloto são positivamente avaliados na assembleia mundial de saúde, resultando como consequência imediata a transferência do centro para Genebra (e em 1978 para a Uppsala, Suécia) e o início da fase operacional da Farmacovigilância Internacional³⁷. Mais países aderem ao programa, até aos actuais 72 países membros oficiais e 9 países "membros associados" que aguardam compatibilidade entre os formatos de notificação nacionais e internacionais³⁸. O centro é hoje conhecido como *WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring*.

Na União Europeia a directiva 75/319/CEE de 1975 menciona, pela primeira vez, o conceito de Farmacovigilância e de reacções adversas, estabelecendo o princípio de troca de informação de segurança farmacológica entre países membros.

Em 1995, entra em funções a *European Medicines Evaluation Agency* (E.M.E.A.), disponibilizando meios técnicos e científicos de coordenação e supervisão da comercialização e utilização de medicamentos na União Europeia. O comité científico do C.P.M.P. (*Committee for Proprietary Medicinal Products*) cria um grupo europeu de trabalho para a farmacovigilância, o *Pharmacovigilance Working Party* (PhV.W.P.), promovendo a comunicação de informação de segurança entre estados membros.

Em Portugal, até ao início da década de 90 não existia qualquer actividade organizada no domínio da Farmacovigilância. Com a inserção na União Europeia, o primeiro passo importante foi dado em 1991 com a publicação do "Estatuto do Medicamento" (D.L.72/91 de 8 de Fevereiro) que adoptou ao direito nacional a legislação comunitária já em vigor, estabelecendo novas normas no que respeita às condições de aprovação, controlo de qualidade e fabrico de medicamentos de uso humano³⁹. Fala-se pela primeira vez em Farmacovigilância, impondo aos titulares de uma autorização de introdução no mercado (A.I.M.), médicos, directores técnicos de farmácias e outros profissionais de saúde o dever de comunicarem à Direcção Geral de Assuntos Farmacêuticos (D.G.A.F.) todas as reacções adversas de que tivessem conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos. Em 1992, o despacho normativo 107/92, de 27 de Junho, criou oficialmente o Sistema Nacional de Farmacovigilância (S.N.F.), definindo uma Comissão Permanente de Farmacovigilância, com competência consultiva. Em 1993, o D.L. 353/93 de 7 de Outubro, cria e regulamenta o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (Infarmed), instituindo nele, explicitando as competências, o Centro Nacional de Farmacovigilância (C.N.F.) e a actual Direcção de Gestão de Risco e estudos Epidemiológicos, com um departamento de Farmacovigilância.

A descentralização é regulamentada pela portaria 605/99, de 5 de Agosto. São criadas, por contrato de prestação de serviços, as Unidades de Farmacovigilância do Norte, Centro, Sul e Açores. A unidade do Centro, Núcleo de Farmacovigilância do Centro (N.F.C.), constituiu a instituição de acolhimento da presente investigação. É uma associação privada sem fins lucrativos, tendo como sócios fundadores a Administração Regional de Saúde do Centro (A.R.S.-C), a Faculdade de Medicina e a Faculdade de Farmácia, ambas da Universidade de Coimbra.

Em 2002, é aprovado em decreto de lei (D.L. 242/2002, de 5 de Novembro) o regulamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Todo o sistema funciona em rede (figura 1), permitindo um intercâmbio e ampliação de conhecimentos proporcional à possibilidade de obtenção de resultados de forma igualmente rápida e eficaz^{40,41,42}.

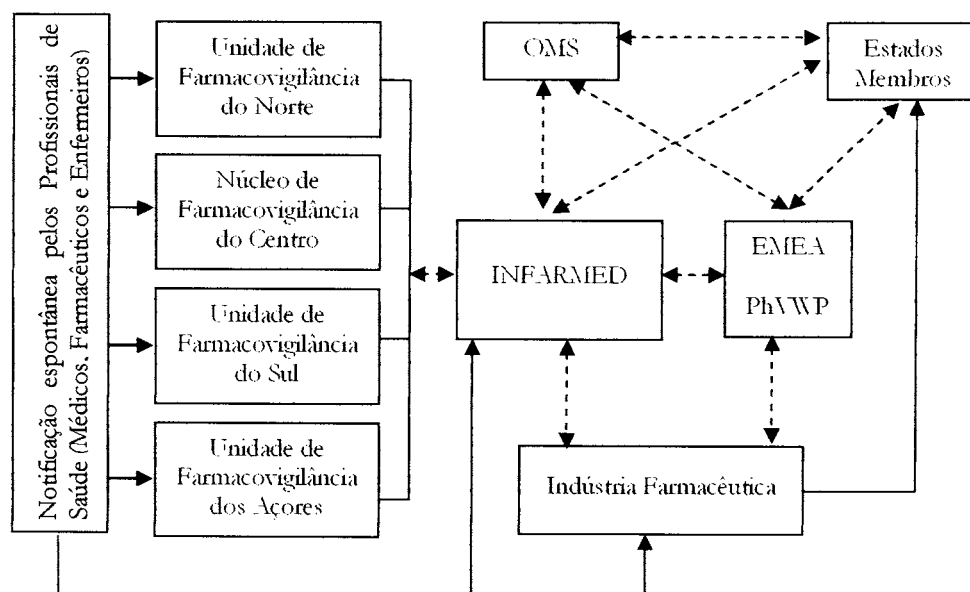


Figura 1 - Enquadramento da Farmacovigilância no Sistema Nacional e Internacional de Saúde

Aos profissionais de saúde impõe-se o dever de notificar as suspeitas de reacções adversas às unidades de farmacovigilância, indústria farmacêutica ou directamente ao departamento de Farmacovigilância da Direcção de Gestão de Risco e Estudos Epidemiológicos.

No caso de produtos de autorização centralizada, a autoridade nacional competente de cada estado membro deve transmitir à E.M.E.A., O.M.S. e titular de A.I.M., todas as reacções adversas recebidas, em intervalos de tempo definidos. A informação compilada pela EMEA é comunicada a todos os estados membros e O.M.S.

No caso de produtos de autorização descentralizada (reconhecimento mútuo), a autoridade nacional competente de cada estado membro deve também transmitir aos outros estados membros em que a comercialização do produto está autorizada todas as reacções adversas recebidas, em intervalos de tempo definidos.

A indústria farmacêutica deve assegurar que toda a informação de segurança é comunicada às autoridades competentes de cada estado membro e, no caso de produtos de autorização centralizada, também directamente à E.M.E.A.

A necessidade de novos métodos de estudo dos efeitos e do uso dos fármacos nas populações, em particular a monitorização do seu perfil efectivo de segu-

rança, aceitável do ponto de vista dos benefícios clínicos e em relação às alternativas terapêuticas disponíveis, marcou na década de 70 o desenvolvimento integrado da Farmacoepidemiologia e da Farmacovigilância. Em 1990, a análise do impacto económico decorrente do uso dos medicamentos face à escassez de recursos, introduz o conceito de eficiência, definindo um novo campo das ciências da saúde, a Farmacoeconomia.

1.2 UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS - PRINCIPAIS PROBLEMAS

*"Um medicamento para ser eficaz tem que ser potencialmente iatrogénico"*²⁷.

Os problemas relacionados com o uso dos medicamentos constituem um grupo heterogéneo de queixas, sintomas, sinais, desordens e síndromas, vulgarmente designados iatrogenia medicamentosa ou acontecimentos adversos¹¹ - *"qualquer ocorrência médica nociva presente durante o tratamento com um produto farmacêutico, não tendo necessariamente relação causal com a terapêutica"*^{16,43}.

São identificadas diferentes categorias com base em critérios farmacológicos, patológicos e epidemiológicos, desde reacções adversas, interacções, ineficácia, "overdose", dependência, defeitos do produto, uso inapropriado ou falta de uso^{11,44}. A distinção nem sempre é clara. Uma vasta área cinzenta de uso "sub óptimo", com consequências em termos de eficácia e de segurança, e a incerteza na imputação de causalidade a um medicamento suspeito, dificultam o reconhecimento das competências da Farmacovigilância¹¹.

A Farmacovigilância é o *"Conjunto de procedimentos de detecção, registo e avaliação das reacções adversas, com o objectivo de determinar a sua incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseados no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos"*(W.H.O., 1966, guidance 425).

A Farmacovigilância visa a identificação precoce e avaliação de reacções adversas (sobretudo as graves, as inesperadas, as relativas a novos fármacos ou decorrentes de longos períodos de latência) e a prevenção e diminuição das suas consequências (através da identificação de grupos e de factores de risco)³.

Monitoriza deste modo o perfil de segurança dos medicamentos, intervindo no sentido de assegurar um balanço benefício-risco aceitável e reavaliando continuamente o mérito do uso de um medicamento relativamente a alternativas

terapêuticas. Objectivos que culminam com a transmissão da informação de segurança aos profissionais de saúde e auditoria do impacto das acções empreendidas³, de acordo com padrões definidos ("Boas Práticas")⁹.

São definidos como objectivos da Farmacovigilância⁴⁵:

1. Identificação precoce e quantificação de reacções adversas inesperadas.
2. Identificação de subgrupos de risco.
3. Monitorização continua da segurança dos medicamentos, assegurando um balanço benefício-risco aceitável.
4. Comparação do perfil de reacções adversas entre produtos da mesma classe terapêutica.
5. Detecção de situações de prescrição e administração inapropriadas.
6. Elucidação das propriedades farmacotoxicológicas de um produto e os mecanismos pelos quais origina reacções adversas.
7. Detecção de interacções farmacológicas significativas.
8. Comunicação de informação adequada aos profissionais de saúde.

A Farmacovigilância está tradicionalmente vocacionada para o estudo das reacções adversas a medicamentos¹¹ que são "*qualquer resposta a um fármaco, nociva e inesperada, que ocorre nas doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica*"(W.H.O. Technical Report n^o498, 1972)^{43,6}. Pressupõe deste modo a existência de um nexo de causalidade entre o acontecimento adverso observado e a exposição a um medicamento⁴³.

O termo "inesperado" é usado para facilitar a compreensão de qual o tipo de reacções adversas cuja notificação é mais importante para as autoridades regulamentares⁴⁶.

A F.D.A. inclui na sua definição os incidentes de "*overdose*" e dependência ou síndromas de abstinência, no sentido de melhorar a notificação e monitorização da segurança de medicamentos^{5,6}. A Comissão Europeia acrescentou à definição "os danos em ensaios clínicos por "*overdose*", abuso/dependência e interacções com outros medicamentos" (CPMP/PhWP/176/95)^{6,25}.

A variedade de definições de reacção adversa propostas revelou a necessidade de harmonizar conceitos, terminologias e procedimentos, de forma a asse-

gurar um padrão de "Boas Práticas" nesta área⁴³. A I.C.H. (*International Conference on Harmonization*) aceita a definição da O.M.S considerada no período pós comercial, propondo uma segunda versão aplicável à fase de investigação, enquanto a dose terapêutica ainda não foi estabelecida: "*toda a resposta a um produto médico nociva e inesperada relacionada com qualquer dose*"^{6,25}.

1.3 MONITORIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE REACÇÕES ADVERSAS

*"A monitorização de reacções adversas é crítica no desenvolvimento pré e pós comercial de caracterização de um medicamento"*⁴⁷.

A aprovação de uma Autorização de Introdução no Mercado indica que a utilização do medicamento está associada a um balanço benefício-risco aparentemente aceitável, com base em estudos farmacotológicos e ensaios clínicos. A falta de representatividade destes estudos pré-comerciais, em particular o reduzido tamanho e duração dos ensaios clínicos, bem como o rigoroso controlo e selecção dos doentes, dificultam a detecção de reacções adversas com longos tempos de latência ou associadas ao uso prolongado de um medicamento, reacções adversas graves e inesperadas, mas raras; reacções adversas que resultam de interacções farmacológicas ou que põem em risco apenas determinado grupo de doentes^{6,22}.

O conhecimento do perfil de segurança do medicamento no momento da sua aprovação é parcelar e enviesado, pelo que a vigilância pós-comercialização ("*Postmarketing Surveillance*") se revela fundamental para uma avaliação efectiva do balanço benefício-risco da utilização do medicamento. Ambas as fases pré e pós comercial são fonte de informação de segurança farmacológica. No entanto, pelas condicionantes dos estudos pré comerciais, a Farmacovigilância adquire maior ênfase na prática clínica⁴⁸.

Na prossecução dos seus objectivos, a Farmacovigilância utiliza diversos métodos e procedimentos de identificação, investigação e quantificação dos problemas de segurança do uso de medicamentos. Estudos descritivos, geradores de hipóteses, que incluem a recolha e avaliação de ocorrências adversas notificadas espontaneamente pelos profissionais de saúde (Notificação Espontânea - N.E.),⁴⁹ estudos de monitorização de prescrição-acontecimento ("*Prescription Event Monitoring*" - P.E.M.),⁵⁰ estudos em bases de dados de doentes (ex. MEDICAID) e outros dados estatísticos de utilização de medicamentos.

Estudos analíticos permitem confirmar uma hipótese gerada, caracterizando o problema detectado com vista a uma intervenção preventiva. Esta Farmacovigilância estruturada ("*Comprehensive Surveillance*") engloba estudos experimentais (ensaios clínicos) e estudos observacionais de cortes e caso-controlo^{51,52}.

A hierarquia de evidência dos diferentes estudos epidemiológicos, definida pelas vantagens e limitações de cada um, é ultrapassada pela sua complementaridade^{45,48,53,54,55,56}.

É reconhecida a necessidade crescente de desenvolvimento de metodologias (e melhoria das já existentes), sobretudo no que se refere à detecção e quantificação de reacções adversas decorrentes de tratamentos prolongados (carcinogénese e desordens degenerativas crónicas) e reacções adversas a derivados biotecnológicos (produtos de recombinação de ADN, anticorpos monoclonais e terapêutica génica)^{45,57}.

1.3.1 Notificação Espontânea

O principal objectivo da notificação espontânea é apreender com a experiência⁵⁸. A notificação espontânea demonstra eficiência na obtenção de informação de segurança farmacológica, constituindo a primeira e às vezes única fonte de evidência sobre uma possível associação medicamento - acontecimento adverso (geração de hipóteses)^{3,59,60}.

Apresenta um amplo espectro de acção, abrangendo toda a população e todos os medicamentos, durante todo o seu ciclo de vida. O processo de notificação é rápido, económico e não interfere com os hábitos de prescrição médica. Envolve todos os profissionais de saúde e possibilita a sua informação e formação relativamente ao risco de reacções adversas, factores de predisposição e potencial prevenção, melhorando assim os cuidados de saúde e a própria notificação^{48,61}.

Sendo um sistema voluntário, depende inteiramente da iniciativa dos profissionais de saúde, pelo que a sua efectividade é limitada pela frequência de notificação, pela qualidade, abrangência e relevância das notificações³.

São ainda reconhecidas como limitações da notificação espontânea, a dificuldade na atribuição de causalidade face à qualidade da informação disponível nas notificações adversas e a menor capacidade de identificação de RAMs com padrões semelhantes a doenças comuns e/ou decorrentes de longos tempos de latência^{48,61}.

A proporção de notificações recebidas por uma estrutura de farmacovigilância é normalmente desconhecida. Traduz a relação entre o número de acontecimentos adversos notificados e o número de acontecimentos adversos esperados²⁵, podendo ser expressa relativamente ao número de habitantes, número de notificadores, etc. Diferentes estudos sugerem que menos de 10%^{62,63,64} e possivelmente menos de 1%^{20,21,65,66} das reacções adversas são efectivamente notificadas. Resultados de um estudo francês demonstraram que "Um clínico geral observa em média 2 RAMs por dia e notifica menos de 0,02% por ano!"²¹.

A notificação pode ser superior no caso de reacções graves, estimada em 5%⁶⁷.

Esta subnotificação diminui a sensibilidade da notificação espontânea. O desconhecimento do número total de casos face ao número total de expostos impede o cálculo da verdadeira frequência de uma reacção adversa⁶⁸. A combinação com dados da prescrição e venda de medicamentos permite prever a proporção de notificação, estimar a frequência de uma reacção adversa e o risco relativo, como indicadores da dimensão dum problema⁶⁸.

A subnotificação pode tornar-se selectiva por influência de factores relacionados com o grau de tolerância do doente, com o notificador, o acontecimento observado, o medicamento suspeito e o próprio sistema de Farmacovigilância⁶⁹.

Em 1976 Inman identificou sete atitudes determinantes da subnotificação, os chamados *seven deadly sins*⁷⁰, alguns ainda hoje referenciados em diversos estudos:

1. Complacência - confiança na segurança de todos os medicamentos comercializados²⁰.
2. Medo de envolvimento litigioso⁷¹.
3. Culpa - por responsabilidade na prescrição terapêutica que causou dano ao doente.
4. Ambição Académica - a notificação é preterida pela publicação de séries de casos⁷².
5. Ignorância quanto ao que notificar.
6. Receio em notificar suspeitas ridículas.
7. Letargia - falta de tempo e/ou de interesse em notificar^{65,71}.

A incerteza quanto à causalidade do acontecimento observado^{20,49,65,71,73}, a ausência de remuneração e de *feedback* adequado⁷², o desejo de esperar por um

segundo caso para levantar uma suspeita^{20,74}, a falta de interesse em notificar um acontecimento muito conhecido e/ou muito trivial^{64,71} e a burocracia inerente ao processo^{65,71}, são outras das principais razões apontadas pelos profissionais de saúde para não notificarem.

A gravidade, frequência, visibilidade e rapidez de aparecimento do acontecimento adverso, bem como a classe farmacológica, o tempo de comercialização do medicamento suspeito e o nível de utilização terapêutica, podem igualmente exercer influência sobre a frequência de notificação^{3,64,69,75}. Verifica-se uma maior notificação de reacções adversas graves^{21,63,67,76}, desconhecidas^{21,63,76}, agudas⁶⁴, imputadas a novos fármacos^{21,76}, alterações cutâneas ou gastrointestinais^{21,76,77,78,79,80} e associadas a medicamentos anti-inflamatórios não esteróides^{27,66}, antibióticos^{66,78,81}, psicotrópicos^{21,66,77} ou medicamentos cardiovasculares⁷⁹. As reacções adversas a medicamentos de venda livre (O.T.C.'s - *Over The Counter*) são menos notificadas^{82,83,84}.

Diferenças estruturais entre sistemas de farmacovigilância, no que se refere aos requisitos mínimos de notificação, à estrutura do boletim de notificação e ao tratamento e avaliação da informação obtida determinam diferenças quantitativas e qualitativas na notificação^{70,85}.

O desenvolvimento de procedimentos de identificação intensiva de reacções adversas melhora a sua notificação e promove a educação dos profissionais de saúde^{86,87,88,89,90}. Num hospital de Milão (Itália), a elaboração de um algoritmo de suporte à decisão de notificação conduziu a um aumento da mesma em cerca 7,4%⁶².

O número de notificações aumenta entre 43 a 75% com a descentralização dum sistema nacional de Farmacovigilância^{4,71,73,91}. A proximidade com o notificador personaliza o *feedback* instituído, constituindo uma modalidade de formação contínua, nomeadamente em termos de critérios e procedimento de notificação, educação para a necessidade de notificar e comunicação de informação de segurança farmacológica^{6,20,69,91,92}.

A eficiência de um sistema de notificação ressent-se ainda com as características da população exposta, a experiência profissional do notificador, a distribuição geográfica, a mediatização e a promoção farmacêutica^{3,45}.

Apesar das dificuldades na atribuição de causalidade, da falta de representatividade e possível enviesamento, a notificação espontânea é sensível e custo-effectiva na detecção de novas reacções adversas e o único sistema de monitorização contínua da segurança de todos os medicamentos em toda a população⁶⁴.

O diagnóstico clínico e notificação de uma suspeita de reacção adversa são apenas o início de um ciclo de troca de informação ao nível nacional e internacional⁷⁶, conducente à geração de sinais e eventual confirmação através da desproporção estatística em estudos observacionais.

1.4 Análise Benefício - Risco e Comunicação em Farmacovigilância

Um produto seguro é aquele que comporta riscos razoáveis, face à magnitude dos benefícios esperados e às alternativas terapêuticas disponíveis⁹³. A segurança e eficácia de um medicamento não são qualidades intrínsecas, absolutas e constantes, mas com significado relativo no contexto da sua utilização no doente individual⁹⁴.

Os benefícios usualmente referem o "ganho" para o indivíduo ou população e podem ser expressos quantitativamente como uma estimativa da "probabilidade de atingir o ganho". Os benefícios são estabelecidos tendo em conta a epidemiologia, prognóstico e gravidade da doença alvo, os objectivos e efectividade da terapêutica e as alternativas disponíveis. Em adição às medidas convencionais de eficácia e efectividade (melhoria clínica, morbidade e mortalidade), o conceito de benefício tem sido estendido a medidas como a qualidade de vida (*Quality of Life Adjusted Year, QALY*), a adesão terapêutica, consequências económicas e a noção de medicina baseada na evidência^{95,96,97}.

Os riscos referem usualmente o "potencial dano" para o indivíduo ou população, compreendendo normalmente a probabilidade de ocorrência de uma diversidade de reacções adversas. O seu impacto é caracterizado tendo em conta a severidade, gravidade, duração e frequência das reacções adversas, bem como a possibilidade de previsão, detecção, intervenção ou prevenção. Esta avaliação pode restringir-se às três reacções adversas mais graves, representativas do perfil de risco de cada medicamento (risco dominante)^{96,97}.

Em muitos casos, a comparação quantitativa dos benefícios e riscos não é fácil nem apropriada, uma vez que requer uma combinação e interpretação de dados de diferente natureza e qualidade, expressos em diferentes parâmetros e unidades.

Tratando-se de um processo complexo, multifactorial, em que cada caso possui as suas particularidades, não estão oficialmente definidos critérios ou metodologias internacionais para avaliação formal e comunicação do balanço entre os benefícios e os riscos da utilização de um medicamento.

Considera-se, no entanto, que uma avaliação benefício-risco nunca é absoluta, devendo ser conduzida em relação à ausência de terapêutica ou terapêuticas alternativas. Quando a análise é feita na perspectiva do doente individual, implica uma prevenção ou minimização do risco particular. Se é direccionada para a população em risco, deve ser considerada a extrapolação de resultados a partir da informação específica utilizada na análise, identificando grupos particulares de risco⁹⁸.

Além da medição do risco, a avaliação da segurança farmacológica requer o julgamento da sua aceitabilidade⁹⁹. A aceitabilidade do balanço benefício-risco avaliado determina o nível de risco que o indivíduo está preparado para aceitar em favor dos benefícios esperados e tendo em conta as características da exposição (alternativas disponíveis e possibilidade de erros de medicação). Depende da percepção individual dos riscos, pressupondo um consentimento informado e um julgamento assistido por parte do clínico^{95,99}.

Considerada a complexidade de uma avaliação integrada benefício-risco, vários são os problemas que continuam sem resolução. É reconhecida a necessidade de estabelecer uma escala ou hierarquia padrão que defina níveis de gravidade para as diferentes reacções adversas, de desenvolver métodos de ponderação combinada da severidade e incidência das reacções adversas e seleccionar marcadores para análise e interpretação dos dados. É necessário analisar as variáveis que afectam a percepção e o julgamento da aceitabilidade do risco e estruturar a sua aplicação ao processo de decisão terapêutica^{93,100}.

A Comunicação em Farmacovigilância, entendida como o intercâmbio de informação e a cooperação internacional, é essencial, mas complexa e problemática^{9,40,92}. Não podemos assumir que por sabermos o que estamos a tratar, também sabemos como o comunicar aos restantes^{92,101}. Monitorizar, avaliar e comunicar uma informação tem implicações que dependem da integridade e responsabilidade colectiva das partes envolvidas - utentes, profissionais de saúde, investigadores, indústria farmacêutica, autoridades regulamentares, comunicação social, governo e organizações internacionais¹⁰².

Em 1997, profissionais de saúde de 30 países, representantes das diversas áreas cooperantes em Farmacovigilância, reuniram-se em Erice (Itália) no sentido de consolidar conceitos ao nível do desenvolvimento de uma comunicação efectiva em farmacovigilância, posteriormente compilados na designada

"Declaração de Erice", de que se destacam os pontos principais¹⁰²:

"A informação de segurança deve servir a saúde pública e individual"

O último objectivo da Farmacovigilância é a incorporação rápida e efectiva de nova informação de segurança no processo de decisão terapêutica, promotora de uma utilização segura dos medicamentos³.

"A informação deve ser ética e efectivamente comunicada em termos de conteúdo e método. Devem ser distinguidos os factos de hipóteses e conclusões e explicitada a incerteza que lhe está associada.[...] É essencial educar para o uso adequado dos medicamentos, incluindo interpretação da informação de segurança, pelos doentes e profissionais de saúde".

Os contornos éticos da comunicação de informação em cuidados de saúde são delicados¹⁰³. Sendo inquestionável o direito do doente ao respeito pela sua identidade e à reserva da sua privacidade, é reconhecida a necessidade de um sistema adequado de protecção da informação. A confidencialidade de dados, valor primacial, não pode, no entanto, constituir um valor absoluto, sob pena de limitar o acesso a informação relevante para a saúde pública^{24,104,105}.

Uma comunicação eficiente é vital em Farmacovigilância. A eficácia de um processo de múltipla transferência de informação depende da especificidade da mensagem a comunicar, da sua simplicidade, clareza, honestidade e conteúdo informativo. É necessário um relacionamento transparente no que respeita ao possível enviesamento (associado ao nível de percepção, preconceitos e conflitos de interesse) e à incerteza (em termos de causalidade, severidade e incidência) de cada mensagem^{92,106}. A difusão eficiente da informação requer o estabelecimento de prioridades e da atenção a dispensar a cada uma das partes (profissionais de saúde, doentes, comunicação social, etc.) e a selecção dos recursos adequados⁴⁰.

Assim, a falta de transparência e a inacessibilidade em tempo útil podem conduzir a conclusões erróneas (falsos alarmes), tardias ou prematuras, medo, falta de confiança, incumprimento terapêutico, decisões inadequadas, especulação ou expectativas não realísticas^{3,107}.

A comunicação, como qualquer outra actividade, deve ser auditada. Deve ser monitorizada e avaliada continuamente cada etapa do processo de comunicação, de acordo com os objectivos propostos.

"A evidência necessária para a avaliação benefício-risco deve estar totalmente disponível".

Numa análise benefício-risco deve ser coligida e avaliada a evidência de todas as fontes disponíveis (pré e pós comerciais) das opções terapêuticas em análise. A base e racionalidade das decisões deve ser transparente, explicitamente documentada e imune a influências culturais ou conflitos de interesse na forma e na urgência com que é conduzido o processo e na selecção e monitorização das intervenções a accionar^{108,109}.

"Todos os países devem assegurar a manutenção de um sistema de colecção adequada, avaliação imparcial e total acessibilidade da informação de segurança".

É ainda reconhecida a necessidade de um documento internacional definindo "Boas Práticas" em Farmacovigilância (em desenvolvimento pelo *Pharmacovigilance Working Party* da E.M.E.A.), com especial referência para uma base legal e ética que regule a recolha, comunicação e utilização da informação de segurança, para o fim correcto; protegendo os interesses do doente e a saúde pública^{3,110}.

1.5 REACÇÃO ADVERSA - TERMOS E CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

Uma reacção adversa é caracterizada pelo seu mecanismo, gravidade, novidade, frequência, possibilidade de prevenção e causalidade^{79,111}.

A variedade de termos e critérios de avaliação de reacções adversas utilizados internacionalmente revelou a necessidade de harmonizar conceitos, terminologias de codificação (A.T.C., WHOART, I.C.D., COSTART, MedDRA, etc.) e procedimentos de notificação (A.E.R.S., ICH E2A, formato CIOMS I, etc.), de transmissão (ICH E2B e M2, *Eudra Vigilance*, etc.) e avaliação de dados (algoritmo da O.M.S., BCPNN, etc.), de forma a garantir a autenticidade e qualidade da informação comunicada e promover a sua utilização conjunta consistente e custo-effective^{40,43,112,113,114,115}.

1.5.1 Mecanismo

A classificação original das reacções adversas por Rawlins e Thompson em dois grupos referidos como tipo A e tipo B, foi mais tarde actualizada por outros autores, que incluíram mais três grupos, o tipo C, o tipo D e o tipo E^{11,116,117,118}:

Tipo A - São acções farmacológicas, tal como o efeito terapêutico, mas são indesejáveis (ex. obstipação associada ao uso de morfina). São previsíveis (potencialmente preveníveis), dose-dependentes, com elevada frequência (geralmente detectadas antes da comercialização) e alvo de elevada morbidade.

Apresentam normalmente uma sequência temporal sugestiva, de acordo com as propriedades farmacêuticas, farmacodinâmicas ou farmacocinéticas do medicamento. Sendo experimentalmente reproduzíveis, o seu estudo é acessível por diversos métodos epidemiológicos. A detecção e imputação de causalidade é, no entanto, difícil em efeitos associados a elevada frequência de base (ex. tosse associada ao uso de IECA's) e latência temporal até manifestação. Uma variedade de efeitos farmacológicos ocorre apenas em situações de elevada susceptibilidade (grupos ou factores de risco).

Tipo B - São farmacologicamente inesperadas (ex. urticária), manifestando-se como reacções imunoalérgicas, intolerância metabólica ou idiosincrasia. São imprevisíveis, dose-independentes, com pequena frequência, mas alvo de elevada mortalidade (podem levar à suspensão da comercialização).

Apresentam normalmente uma sequência temporal sugestiva com a exposição ao fármaco e pequena frequência de base, pelo que a notificação espontânea é especialmente efectiva na sua detecção.

1.5.2 Gravidade e Novidade

Considera-se inesperada a "*reacção adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou evolução são não contidos na informação do produto (brochura do investigador ou resumo das características do medicamento)*"⁴³ (D.L. 242/2002). É toda a experiência

farmacológica adversa não observada previamente e não ao que face às propriedades farmacológicas do produto pode ser antecipado¹¹⁹.

Considera-se grave toda a ocorrência médica que "*provoca a morte, põe a vida em risco, requer hospitalização ou o seu prolongamento, resulta em incapacidade permanente ou significativa ou constitui uma anomalia congénita*" (DL242/2002). E ainda "*os acontecimentos médicos importantes que, do ponto de vista clínico, colocam o doente em risco ou requerem intervenção para prevenir complicações graves*"⁴³.

Os termos "grave" e "severo" não são sinónimos, apesar da frequente utilização indiferenciada. A severidade descreve a intensidade de um acontecimento (menor, moderada ou severa), enquanto a gravidade é definida com base no resultado que este produz no doente ou em critérios relacionados com medidas de prevenção do risco⁴³.

A O.M.S. actualiza semestralmente uma lista de termos possivelmente associados a estados patológicos graves, que não definindo por si uma condição médica grave, contribuem para a orientação do julgamento clínico de cada caso individual. Compõem uma lista de termos críticos da WHOART, com versão correspondente na MedDRA^{120,121}.

1.5.3 Frequência

A análise epidemiológica da doença iatrogénica medicamentosa (frequência, morbidade e mortalidade) apresenta dificuldades metodológicas relacionadas com o desenho e abrangência do estudo, a definição de reacção adversa (podendo o estudo incluir todos os acontecimentos adversos observados ou apenas as reacções adversas identificadas), o tipo de monitorização utilizada (notificação espontânea ou intensiva, monitorização selectiva de doentes de risco ou monitorização compreensiva) e a avaliação de causalidade (utilizados diferentes métodos de imputação)^{17,122}. A heterogeneidade metodológica dificulta a combinação de resultados em metanálise¹²³ e a falta de representatividade das populações estudadas dificulta a extrapolação de resultados¹²⁴. Podemos, contudo, perceber alguma coerência nas suas conclusões:

Em ambulatório cerca de 5 a 10% dos doentes têm uma reacção adversa, que em 1% dos casos motiva visita hospitalar^{125,126}. A doença iatrogénica medicamentosa é responsável por 3%^{78,79,125}, 6%^{79,81}, 12%¹²⁷ e até 18%¹²⁸ dos internamentos hospitalares, estando o valor médio estimado em cerca de 5%^{15,16,17}. Entre 2%¹⁸, 4%¹⁹,

7%¹²⁵, 12%^{77,129,130}, até 23%¹³¹ ou 47% (em doentes com H.I.V.)¹³² dos doentes internados experimentam pelo menos um acontecimento adverso, estando o valor médio estimado em 11%¹⁵. O risco de morte duplica em doentes que experimentam um acontecimento adverso¹⁸.

Cerca de 6,7% das reacções adversas em meio hospitalar são graves, 0,32% fatais¹⁵. Com uma média de 106 000 mortes, as reacções adversas estimam-se como a quarta causa de morte nos Estados Unidos em 1994, depois das doenças cardíacas, cancro e acidentes vasculares cerebrais, à frente das doenças pulmonares, acidentes e diabetes¹⁵. O relatório do Instituto de Medicina (IOM) Americano de 2000 estima uma ocorrência de cerca de 7000 mortes anuais devido a reacções adversas, superior às mortes por acidentes de trabalho¹³.

Verifica-se um aumento da frequência de ocorrências adversas nas mulheres (atribuída ao peso da medicação ginecológica, à maior frequência de utilização de medicamentos e à influência de factores hormonais), crianças e idosos (pela imaturidade ou compromisso de funções orgânicas), identificados como grupos de risco^{78,131,133}. A crescente exposição medicamentosa está também associada a um risco acrescido de doença iatrogénica - "o número de reacções adversas aumenta exponencialmente com a administração de mais de 3 medicamentos"¹³. Um estudo prospectivo de avaliação da incidência e possibilidade de prevenção de reacções adversas conducentes a internamento hospitalar revelou uma exposição a maior número de medicamento nos casos do que nos controlos (3,6 vs. 1,7; $p < 0,001$)⁷⁹.

A iatrogenia medicamentosa prolonga o tempo de hospitalização em cerca de 2 dias^{18,130,134,135}, até 4 dias nos casos graves¹⁸ que requerem cuidados intensivos. No entanto, numa análise estratificada por idade, sexo e número de classes terapêuticas administradas, os doentes hospitalizados por reacções adversas apresentaram menor tempo de internamento, possivelmente por menor tempo de diagnóstico e tratamento (suspensão ou alteração terapêutica) em relação a doenças não iatrogénicas¹²⁵.

Em termos económicos, as reacções adversas estão associadas a um custo adicional de cerca de 2000 a 3000 € por doente^{18,125,134}, representando 5 a 9% dos custos hospitalares directos¹²⁵.

Uma elevada percentagem dos acontecimentos adversos, estimada em 50%, é potencialmente prevenível^{18,19,127,129,136,137}.

1.5.4 Prevenção

Uma parte não negligenciável da iatrogenia medicamentosa está associada a elementos de risco previsíveis. A sua detecção e a avaliação das suas condicionantes, identificando oportunidades de prevenção e diminuição das consequências iatrogénicas, é um dos objectivos da Farmacovigilância¹³⁸.

A doença iatrogénica representa um importante problema de saúde pública e individual, tanto pelas repercussões em termos de morbi-mortalidade, como a nível económico¹²². A redução da iatrogenia evitável é reconhecida como um imperativo ético individual e colectivo^{122,139}.

A resposta a um fármaco varia de acordo com determinantes relacionados com o doente e com o medicamento: diversas causas de incumprimento terapêutico, factores de risco (idade, sexo, peso, estatura, raça, factores genéticos, antecedentes iatrogénicos, estado clínico e medicação concomitante) e defeitos do medicamento^{5,25,140}. Qualquer falha prevenível, relacionada com a falta de adequação e racionalidade da prescrição (medicamento, forma farmacêutica e posologia indicados para a condição clínica do doente e racionalidade ponderada tendo em conta a aceitabilidade do risco para o doente particular e face às alternativas terapêuticas disponíveis) e com as condições de utilização (dispensa correcta, aconselhamento adequado, monitorização clínica adequada, precauções especiais de utilização e adesão terapêutica), determina um erro de medicação^{111,136,141,142}.

Os erros de medicação ocorrem ao longo de todo o processo de prescrição, transcrição, dispensa, administração e monitorização terapêutica^{81,143,144}. Definidos como "falhas no cumprimento de uma acção planeada (erro de execução) ou planeamento inadequado para o objectivo definido (erro de planeamento)"¹⁴⁵.

Estima-se que cerca de dois terços da iatrogenia evitável é causada por erros de medicação. A dimensão exacta da sua prevalência é, no entanto, desconhecida, sendo hipoteticamente considerados responsáveis por cerca de 1 milhão de acontecimentos adversos e entre 44 000 e 98 000 de mortes anuais nos Estados Unidos¹⁴⁵. No Reino Unido cerca de 1 100 mortes anuais são o resultado de erros de medicação ou reacções adversas a medicamentos¹⁴⁶.

A segurança terapêutica é considerada um problema maioritariamente de sistemas e não de indivíduos^{147,148,149}. Os acidentes iatrogénicos ocorrem normal-

mente como resultado de uma cadeia complexa de falhas humanas, técnicas e organizacionais em diferentes domínios de um sistema de saúde, que não só induzem, como dificultam a detecção de erros médicos^{144,149}. Entre as falhas mais comuns encontram-se a falta de acesso à informação adequada sobre um medicamento (interacções, contra-indicações, precauções especiais de administração, etc.), a ausência de verificação da adequação da dose e da identidade terapêutica que o doente recebe e a falta de disponibilidade de informação do doente (antecedentes alérgicos, análise laboratoriais, medicação concomitante, etc.)^{135,144,150}. Ocorrem sobretudo nas fases de prescrição e administração^{81,144,151,152} e envolvem principalmente medicamentos anti-infecciosos e medicação intravenosa¹⁵².

Os principais factores que precipitam estas falhas prendem-se com problemas de comunicação e supervisão, formação deficiente, fadiga, condições de trabalho precárias e outros factores organizacionais que predis põem a risco e práticas inseguras^{126,148,149,153,154}.

Diversas estratégias de prevenção têm sido implementadas, ao nível clínico, interpessoal e organizacional¹⁴⁸, tais como a informatização da prescrição médica e integração de sistemas de suporte à decisão clínica^{81,155,156}, a informatização de alertas sobre antecedentes adversos⁷, a standardização de esquemas terapêuticos⁷, o desenvolvimento de protocolos de anamnese^{157,158}, a inclusão das razões de suspensão terapêutica nos dados de monitorização clínica¹⁵⁹ e uma crescente preocupação com a informação e formação contínua dos profissionais de saúde sobre o risco de iatrogenia e sobre o uso racional de medicamentos, promotoras de uma intervenção personalizada, vigilante e económica¹²². Também a educação do doente para a ambivalência terapêutica (objectivos terapêuticos e eventuais riscos concomitantes) pode contribuir de forma decisiva para a detecção precoce, prevenção e diminuição das consequências das reacções adversas¹³⁹.

Sendo reconhecida a necessidade de desenvolver métodos de prevenção e redução do impacto dos erros de medicação, é fundamental uma análise de cada sistema de saúde, seus componentes e interacções¹⁶⁰, num contexto regulamentar e económico¹⁵⁴. É importante estabelecer prioridades na implementação de práticas de segurança, de acordo com a severidade, gravidade e frequência do problema alvo e a evidência em termos de efectividade e viabilidade de cada estratégia na redução das lesões iatrogénicas¹⁴⁷. Impõe-se uma responsabilidade partilhada e uma actividade conjunta e concreta de todas as partes interve-

nientes: médicos, farmacêuticos, enfermeiros, autoridades regulamentares, indústria farmacêutica, distribuidoras e utentes de saúde^{148,161,162,163}. A melhoria das relações e da comunicação, é reconhecida como a chave da redução dos erros de medicação, domínio privilegiado de prevenção do risco¹⁴⁹.

1.5.5 Causalidade

Toda a reacção adversa subentende a existência de umnexo de causalidade entre o acontecimento adverso observado e a exposição a um medicamento⁴³.

A avaliação de causalidade identifica a probabilidade de responsabilidade do medicamento na determinação da reacção adversa. Esta deliberação é também denominada "imputação", pelo facto de a alegada associação causa-efeito não constituir uma certeza, determinando o grau de confiança na causalidade atribuída^{164,165}.

A inferência de causalidade não constitui um objectivo em si, mas um instrumento de avaliação do valor da informação considerada no diagnóstico de uma reacção adversa⁴⁹. É crítica em qualquer sistema de Farmacovigilância¹⁴⁰. É fundamental para a comunicação de informação de segurança farmacológica na prática clínica, no desenvolvimento e monitorização de medicamentos pela indústria farmacêutica e autoridades regulamentares (através da detecção de sinais e avaliação benefício-risco de medicamentos) e para a publicação científica^{49,164}.

É, no entanto, um processo que enfrenta desafios relacionados com a natureza do acontecimento adverso e a natureza da exposição farmacológica. A natureza complexa da manifestação adversa (manifestação tão bizarra que a relação com o fármaco não é suspeita, manifestação semelhante a uma alteração típica da condição clínica ou nova doenças e/ou associada a múltiplas terapêuticas ou intervenções) e a variabilidade da resposta clínica individual (condicionada por factores demográficos como a idade, sexo e região geográfica e/ou factores fisiológicos como o estado de hidratação, a função renal, hepática, etc.) dificultam a definição de elementos e critérios de imputação^{164,166}.

Adicionalmente, o processo retrospectivo de notificação espontânea e o contexto de suspeita em que é efectuada podem dificultar e/ou enviesar a recolha de informação, particularmente no sentido da exclusão de alternativas etiológicas^{5,164}. A falta de bases de dados de exposição farmacológica impossibilita estudos comparativos com um grupo controlo, indicadores de risco relativo¹⁶⁴.

Pela importância de que se reveste no estudo das reacções adversas e pela simultânea falta de resposta satisfatória, a imputação de causalidade é alvo de contínua investigação em Farmacovigilância, constituindo o objecto do presente estudo.

1.6 IMPUTAÇÃO DE CAUSALIDADE

"A segurança farmacológica é um campo onde pode existir fumo sem fogo"¹⁴⁰.

A imputação de causalidade constitui um dos componentes mais difíceis do estudo das reacções adversas¹⁶⁷. A alegada causalidade aumenta a sensibilidade da informação de casos individuais, categorizando a incerteza que lhe está associada. Não pode, no entanto, quantificar nem provar uma relação causal, não distinguindo entre casos válidos e não válidos. A imputação não gera certezas⁴⁹.

A avaliação de causalidade tem como objectivo a comunicação de informação de segurança farmacológica, ajudando a tomar decisões correctas¹⁶⁸.

Importante na comunicação de rotina em cuidados clínicos individuais, em publicação científica, na detecção de sinais e na avaliação benefício-risco que integram o desenvolvimento de medicamentos pela indústria farmacêutica e a monitorização e implementação de medidas regulamentares⁴⁹.

Várias são as entidades envolvidas na avaliação da relação causal entre a exposição a um fármaco e um acontecimento adverso. Desde o doente que a partir dum julgamento pessoal comunica ao médico uma manifestação adversa, iniciando todo um processo de suspeita de causalidade (diagnóstico diferencial) que, dando origem a uma notificação espontânea, envolve a indústria farmacêutica, autoridades regulamentares, epidemiologistas e eventualmente a comunicação social¹⁶⁹. Uma cascata de julgamentos utilizando diferentes estratégias de imputação consoante o contexto e implicações da mesma^{169,170}.

Na prática clínica diária é necessário avaliar a causalidade de um acontecimento adverso no doente individual e otimizar a terapêutica⁴⁹. O clínico não necessita de certezas mas de uma suspeita¹⁷¹. A evidência interna de um caso individual pode ser suficiente para aceitar como verdadeira a associação causal proposta no doente particular, mas não permite generalizações quantitativas para a população¹⁷². No entanto, as notificações individuais podem gerar hipóteses a testar por técnicas epidemiológicas¹⁶⁶.

A indústria farmacêutica e autoridades regulamentares, sobretudo interessadas em inferências causais ao nível populacional, impõem elevado rigor à imputação^{170,173}. Requerem informação detalhada dos casos individuais e ponderação da sua gravidade e frequência, estendendo a avaliação a relatórios periódicos de segurança (R.P.S.) e eventuais estudos epidemiológicos adicionais¹⁷⁴.

A avaliação epidemiológica da evidência acumulada baseia-se na desproporção estatística que correlaciona duas variáveis, quantificando a incerteza da associação¹⁷⁵. O epidemiologista prevê a possibilidade e a frequência com que um fármaco pode causar determinada reacção adversa mas, mesmo evidência epidemiológica conclusiva sobre uma associação, não estabelece causalidade num caso individual, não diz se um doente particular desenvolveu o acontecimento por exposição ao medicamento¹⁶⁶. Assim, a imputação de casos individuais e a imputação com base populacional não são mutuamente exclusivas. Ambas são necessárias e interdependentes^{166,176}.

1.6.1 Imputação de Casos Individuais e Imputação de Casos Acumulados

Geralmente a avaliação de notificações adversas é processada em duas fases, a avaliação de casos individuais e a avaliação de casos acumulados. A última apenas completada para uma minoria de casos⁴⁹.

A avaliação da causalidade de casos individuais é normalmente impossível de afirmar ou excluir¹⁷⁷. A imputação é um processo dinâmico, pelo que a evidência circunstancial proporcionada por cada caso é continuamente alterada com conhecimentos de novas notificações. A confirmação da relação causal, a medição da frequência e a identificação de factores de risco, como regra, requer estudos analíticos ou experimentais adicionais⁴⁹. O processo de documentação, sinalização e decisão interventiva não é imediato. Foram necessários cerca de 20 anos para associar o aumento da incidência de hemorragias por ulceração gástrica à administração da aspirina⁵.

Toda a "informação notificada sobre uma possível relação causal entre um acontecimento adverso e uma exposição farmacológica, desconhecida ou previamente documentada mas incompleta [...], avaliada e considerada importante para investigação adicional", constitui um sinal (*W.H.O. letter. M10/372/2(A)*,

1991)¹⁷⁸. Normalmente requer mais do que uma notificação, dependendo da gravidade do acontecimento e da qualidade da informação^{74,178}.

A sinalização de uma reacção adversa é hierarquizada em três fases fundamentais, delineadas numa curva em forma de "S" (figura 2)⁴⁹: um período latente, durante o qual surge a primeira suspeita (geração de um sinal) (G.S.) com base em evidência proporcionada pelos detalhes de notificações individuais, interpretada de acordo com os conhecimentos do avaliador. Segue-se a acumulação de casos (aumento da força do sinal) (F.S.) e uma fase de avaliação, durante a qual o sinal é confirmado, explicado e quantificado (sinal testado) (S.T.) com base em estudos farmacológicos, patológicos ou farmacoepidemiológicos. É um processo lento, sendo reconhecida a necessidade de uma avaliação de causalidade consistente ao longo de todas estas etapas^{106,169}.

Normalmente uma base de dados de notificações adversas, influenciada por enviesamentos e pela subnotificação, contém uma mistura de sinais em diferentes fases de suspeita de causalidade⁴⁹.

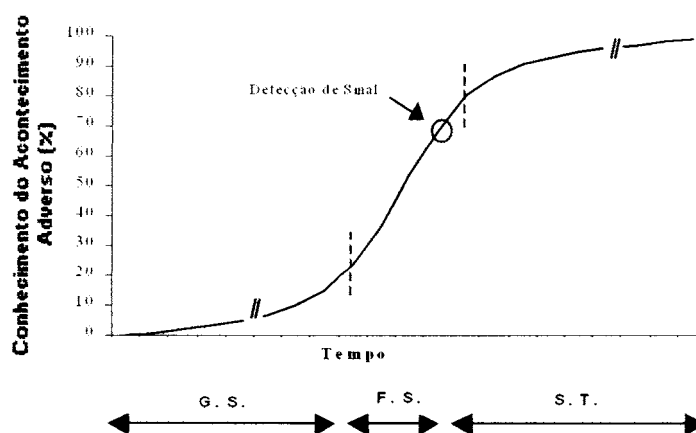


Figura 2 - Deteção de Sinais em Farmacovigilância.

A optimização da detecção de sinais requer uma revisão sistemática de todas as combinações "fármaco - suspeita de reacção adversa"¹⁷⁹. Apesar da condicionante subnotificação, a comunicação de todas as suspeitas de reacções adversas conduz inevitavelmente à acumulação de um elevado número de notificações, pelo que a tradicional avaliação (qualitativa) torna-se exaustiva e pouco efectiva, sendo crescente o interesse pelo desenvolvimento de métodos quantitativos de

triagem automática, com base em critérios estatísticos pré definidos^{180,181}. Estes métodos não dão indicação da causalidade de um acontecimento individual, utilizam medidas de desproporção que quantificam a extensão com que o número de combinações observadas difere do número de combinações esperadas (total da base de dados)¹⁸². Oferecem como vantagem uma selecção puramente quantitativa, não influenciada por conhecimentos prévios ou por viéses do investigador.

São exemplo destas medidas, o *Proportional Reporting Ratio (PRR)*, o *Reporting odds Ratio (ROR)* e o designado *Information Component (IC)*, medida de desproporção do *Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)*, instrumento de detecção de sinais desenvolvido pelo W.H.O.-U.M.C.^{179,183,184,185,186}.

Estes instrumentos quantitativos revelam-se importantes adjuvantes da análise qualitativa (essencial para a interpretação crítica de possível enviesamento na notificação) na detecção de sinais. São concordantes, sendo os seus resultados comparáveis sobretudo na presença de 4 ou mais casos por combinação¹⁷⁹. É reconhecida a necessidade de investigação adicional relativamente ao valor predictivo, robustez e possível extensão da utilização destas metodologias^{182,187,188}.

Um sinal avaliado pode culminar em comunicações de carácter científico, educacional ou acções regulamentares^{179,189}. Em qualquer dos casos, alerta para uma alteração no perfil de segurança de um medicamento, com implicações em termos do seu balanço benefício-risco: "análise integrada da sua segurança e efectividade"¹⁹⁰. A reavaliação contínua do mérito relativo de opções médicas de tratamento, de profilaxia, de prevenção ou de diagnóstico é, por isso, essencial para otimizar a utilização dos medicamentos⁹.

As decisões de revisão do estatuto de comparticipação, de alteração do estatuto legal de cedência, de suspensão, de restrição ou de modificação da utilização de um medicamento, devem ser ponderadas face à aceitabilidade do risco e à incerteza associada à avaliação de mérito proposta (expressa em intervalos de confiança)⁹⁹.

1.6.2 Critérios e Metodologias de Imputação

O desenvolvimento do pensamento da causalidade de reacções adversas evoluiu em duas disciplinas: a epidemiologia e o estudo individual de notificações adversas¹⁶⁴.

A avaliação epidemiológica de causalidade é um processo de inferência, isto é, de raciocínio indutivo, baseado em 5 critérios de determinação da natureza causal de uma associação propostos por Austin Bradford Hill (com raiz nos postulados de Henle-Koch para estabelecimento de causalidade em doenças infecciosas)^{191,192}: a consistência da associação, a força da associação, a especificidade da associação, a sequência temporal e a coerência ou plausibilidade biológica da associação.

Nenhum dos critérios é absolutamente necessário nem suficiente para considerar uma associação causal. No entanto, a evidência aumenta com o aumento do número de critérios presente¹⁹².

A aplicação destes critérios na avaliação de causalidade em Farmacovigilância e em Farmacoepidemiologia requer a compreensão das limitações inerentes à subnotificação e à qualidade da informação reportada³⁶³.

A aplicação do conhecimento clínico de um conjunto de especialistas na avaliação de causalidade de notificações adversas, denominada introspecção global (I.G.), tem-se revelado subjectiva e imprecisa^{194,195,196,197,198,199,200}. A psicologia cognitiva demonstra uma capacidade limitada do cérebro humano na ponderação conjunta de muitos aspectos, revelando uma tendência para centrar a avaliação num ou dois factores¹⁶⁴. A introspecção global está, por isso, sujeita a viéses intrínsecos, não controláveis, que limitam a sua consistência e reprodutibilidade, condicionando o seu valor informativo¹⁶⁵. Estima-se um acordo entre observadores na avaliação de causalidade de 40% a 67%^{5,196,197,201,202,203}. A introspecção global não é calibrada, isto é, o significado dum termo de causalidade pode variar ente avaliadores^{168,195,203} e não explicita qual a informação que serve de base ao julgamento, nem o modo como contribui para o resultado final^{173,203}.

Alternativa e concomitantemente, têm sido propostos desde 1976 diversos algoritmos decisoriais, que se apresentam como "estratégias sistemáticas de decisão em condições de incerteza"¹⁷¹. Combinam e ponderam explicitamente determinados critérios, defendendo a vantagem de evitar o julgamento subjectivo e enviesado^{175,197,204}.

Nos anos 80, dois encontros internacionais, em Morges (Suíça)⁴⁹ e Arlington (Virginia)¹⁹⁴, reuniram autores de diversos algoritmos, no sentido de consolidar conceitos ao nível de metodologias, de critérios e de terminologia usada na avaliação de causalidade. São hoje reconhecidos 5 critérios maiores de imputação, comuns à maioria dos algoritmos^{164,174}.

1. Cronologia de aparecimento da manifestação adversa.
2. Regressão com a suspensão do medicamento suspeito.
3. Reaparecimento com a readministração.
4. Descrição bibliográfica
5. Avaliação de alternativas etiológicas.

1.6.2.1 Imputação Algorítmica

Em pesquisa bibliográfica foram identificados os seguintes algoritmos decisoriais publicados, desenvolvidos por médicos e outros profissionais de saúde, ao serviço da indústria farmacêutica e de autoridades regulamentares: (Anexo I)

Algoritmos Decisoriais

ABO (1991) ²⁰⁵	HS - Hsu-Stoll (1993) ²¹⁴	O.M.S. (1991) ²²²
ADRIAN (1991) ²⁰⁶	I - Irely (1976) ²¹⁵	RUCAM (1986) ²²³
Ast - Australiano (1984) ¹⁷²	Ja - Jain (1995) ²¹⁶	Ru - Ruskin (1988) ²²⁴
B - Blanc (1979) ¹⁹⁷	Jo - Jones (1982) ²⁰⁰	Sk - Stricker (1989) ²²⁵
By - Bayesiano (1984)* ²⁰⁷	KL - Karch & Lasagna (1977) ¹⁹⁶	St - Stephens (1984) ²²⁶
Ca - Castle (1984) ²⁰⁸	Ki - Kitaguchi (1983) ²¹⁷	T - Tawain (1996) ²²⁷
Co - Cornelli (1984) ¹⁷¹	Kr - Kramer (1979) ^{198,201,218}	V - Venulet (1980/84/86) ^{228,229,230}
D - Dangoumau (1978/1985) ^{209,210}	La - Lagier (1982) ²¹⁹	W - Weber (1984) ²³¹
Em - Emanueli (1980/1984) ^{199,211}	Lu - Loupi (1986) ²²⁰	Wi - Wiholm (1984) ²³²
Ev - Evreux (1982) ²¹²	MV - Maria V. (1997) ²²¹	
HM - Hoskins & Mannino (1992) ²¹³	N - Naranjo (1981) ²⁰²	

* Procedimento probabilístico de avaliação da causalidade de um acontecimento adverso com base no Teorema de Bayes

Os algoritmos decisoriais apresentam-se como estratégias explícitas de avaliação de causalidade que melhoram a comunicação entre utilizadores¹⁶⁸.

Os algoritmos não pretendem substituir a imputação dos profissionais de saúde, mas supervisioná-la. O julgamento clínico será sempre necessário, a avaliação algorítmica deve tornar-se parte do processo¹⁷⁵.

Standardizar a avaliação de causalidade através dum desenho algorítmico em que informação idêntica contribui para o resultado final sempre da mesma forma, ajuda o avaliador a evitar e a identificar erros de julgamento e a explicar a incerteza, aumentando a consistência e reprodutibilidade da imputação^{165,175,201,202,204,211,218,233}. Não é objectivo forçar o avaliador a aceitar o veredic-

to do algoritmo; qualquer discrepância relevante deve ser dialogada, identificando as razões de desacordo e melhorando a avaliação de causalidade¹⁷⁵. A standardização da informação imputada contribui também para a melhoria da notificação espontânea²⁰⁸. A possibilidade de avaliar a informação imediatamente após uma ocorrência, aumenta a qualidade das notificações e melhora a sua interpretação¹⁷⁴.

Os algoritmos têm, no entanto, limitações reconhecidas. Embora demonstrem diminuir o desacordo entre observadores^{201,202,204,233}, diferentes estudos demonstram considerável desacordo entre os resultados de diferentes algoritmos^{175,233,234,235,236,237,238}. Os algoritmos de Kramer e de Karch e Lasagna apresentaram 41% de resultados concordantes²³⁹. Michel e Knodel²⁴⁰ compararam os resultados da imputação de causalidade de 3 algoritmos decisoriais, revelando um acordo entre 64% e 67% dos casos. A análise comparativa da avaliação de causalidade obtida pela utilização de 4 algoritmos decisoriais foi concordante em 27% dos resultados²³⁴. Pere *et al.*²³⁷ compararam seis algoritmos decisoriais recorrendo a simulação informática de 1134 acontecimentos adversos, obtendo um acordo entre 26% e 65% dos casos. Um estudo semelhante, incluindo 5 algoritmos decisoriais, revelou uma variação de 34% a 65% no acordo de resultados²³⁶. A heterogeneidade dos estudos no que se refere aos algoritmos comparados, à correspondência de terminologias e à dimensão da amostra, dificulta a combinação conclusiva de resultados, reconhecendo-se a necessidade de uma análise comparativa de todas as estratégias decisoriais em condições semelhantes.

A imputação obtida pelos diferentes algoritmos pode diferir porque os itens de informação considerada e a evidência que lhe está associada variam entre metodologias¹⁷⁵. Algoritmos como o de Kramer e o de Venulet são excessivamente detalhados, consumindo muito tempo na avaliação. Outros como o de Karch e Lasagna, sendo simples, podem tornar-se excessivamente rígidos e incompletos. A questão geral de causalidade está dividida num número de sub questões, mas a sua especificidade, a ambiguidade semântica, o modo de questionar determinado tipo de informação e a ponderação fixa e arbitrária das variáveis, limitam a adequação do impacto de cada sub questão à diversidade de reacções adversas^{49,175,205,208,238,241,242}.

Além disso, a standardização envolve simplificação e destaque de itens de informação mais frequentemente disponíveis e relevantes, pelo que nunca será igualmente vantajosa para todos os casos, sendo mais adequada aos tipicamente

documentados^{175,243}. Reacções irreversíveis, com longos períodos de latência, interacções, síndromas de abstinência, etc., não são imputáveis com alguns algoritmos¹⁶⁹.

O julgamento implícito na avaliação dos critérios com respostas do tipo Sim/Não (e para alguns algoritmos "Não sei") é subjectivo em situações intermédias, de difícil interpretação^{49,164}.

A extensão com que os resultados obtidos numa amostra reflectem a verdade (validade interna) é difícil de demonstrar para quaisquer dos métodos. Apenas em casos de evidência inequívoca (ex. readministração positiva ou reacção local) a causalidade obtida se aproxima grandemente da verdade²⁴⁴.

A validade externa refere-se à extensão com que os resultados reflectem a verdade na população, sendo legítimo extrapolá-los²⁴⁵. Na ausência de uma referência externa de comparação de resultados ("*gold standard*"), é geralmente adoptada como padrão a opinião de consenso de especialistas (introspecção global)²⁴⁶. Com um acordo entre a imputação de causalidade obtida pela introspecção global e a análise decisional standardizada estimado em 62% a 84%^{201,202,204,221,230}, nenhum dos algoritmos propostos é universalmente aceite como referência (mostrando produzir resultados verdadeiros de forma consistente e reproduzível)^{49,70,168}.

Em 1986, Hutchinson e Lane¹⁹⁵ consideram a reprodutibilidade e a validade critérios inadequados para avaliação dos métodos de imputação de causalidade, definindo seis novos critérios baseados na estrutura interna dos métodos. Consideram que um algoritmo deve ser "repetente" (diferentes avaliadores chegam ao mesmo resultado, partindo da mesma informação), "explícito", "transparente", "completo" (incorporando toda a informação relevante na avaliação), deve proceder ao "balanço etiológico" das alternativas imputadas, "sem influências prévias" na avaliação de cada factor. Os autores concluíram que a maioria dos algoritmos não cumpre a maior parte destes critérios.

2. OBJECTIVO

Reconhecida a importância da imputação de causalidade de suspeitas de reacções adversas a medicamentos na comunicação de informação de segurança farmacológica e consequente prossecução dos objectivos da Farmacovigilância.

Identificada a necessidade de um método de referência e a simultânea ausência de uma análise comparativa, completa e homogénea, das várias propostas de imputação.

Estabeleceu-se como objectivo do presente trabalho analisar comparativamente os diversos algoritmos decisionais publicados, caracterizar a imputação de causalidade decorrente da sua utilização e validar a sua utilidade no diagnóstico de reacções adversas a medicamentos, no sentido de avaliar a possibilidade de desenvolver e validar um instrumento de imputação de causalidade de reacções adversas a medicamentos.

A presente investigação inseriu-se no âmbito da notificação espontânea de suspeitas de reacções adversas ao Núcleo de Farmacovigilância do Centro (N.F.C.), instituição de acolhimento.

3.1. NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE SUSPEITAS DE RAMS AO N.F.C.

Em Portugal, a notificação espontânea é mandatária. Uma obrigação legal de todos os profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros), considerada espontânea no sentido em que é uma decisão em liberdade e consciência.

Devem ser notificadas todas as suspeitas de reacções adversas, sobretudo as graves e/ou inesperadas.

A notificação está acessível em suporte de papel, o Boletim de Notificação Nacional, um desdobrável R.S.F. com diferentes cores de acordo com o profissional notificador (amarelo - médico; roxo - farmacêutico e branco - enfermeiro) (figura 3 e 4), estruturado em 10 campos de informação:

A) Doente

Iniciais de identificação, sexo, data de nascimento, peso, estatura e local de observação.

B) Notificador

Nome, especialidade, local de trabalho, melhor meio de contacto, data e assinatura.

C) Reacção Adversa

Descrição, data de início, duração, gravidade e evolução.

D) Medicamento Suspeito

Nome de marca, data de início, data de suspensão, via de administração,

dose diária, indicação terapêutica, utilização anterior, lote (obrigatório para as vacinas), resultado da suspensão.

E) Outros Medicamentos (últimos 3 meses)

Nome de marca, data de início, data de suspensão, via de administração, dose diária, indicação terapêutica, utilização anterior.

F) Informação adicional

Reacções anteriores ao mesmo fármaco, reintrodução do mesmo fármaco, reacção idêntica com a reintrodução e reacções anteriores a outros fármacos.

G) Tratamento da Reacção

Suspensão do medicamento, redução da posologia ou tratamento específico.

H) Suspeita de Interação

I) Parecer Clínico Quanto à Relação Causal

Definitiva (certa), provável, possível ou improvável.

J) Comentários

Dados relevantes de anamnese, exames auxiliares de diagnóstico, alergias, gravidez ou outras e evolução da reacção adversa.



infarmed
Instituto Nacional da Farmácia
e do Medicamento

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA

Notificação de Reacções Adversas

CONFIDENCIAL

Assinale toda a medicação concomitante dos últimos 3 meses incluindo auto-medicação
Assinale todas as interações medicamentosas suspeitas
Nunca deixe de notificar por falta ou incerteza de alguns detalhes

Medicamento Comercializado
 Ensaio Clínico
Nº de Protocolo E. Clínico _____

A DOENTE

Nome (Iniciais) _____
Sexo Masculino Feminino
Data Nascimento ____/____/____
Peso(Kg) _____ Altura(Cm) _____
Local de Observação:
 Hospital C.Saúde Outro

B ENFERMEIRO

Nome _____
Local de Trabalho _____
Melhor meio de Contacto _____ Telefone _____ Fax _____
Data ____/____/____ Assinatura _____

C MÉDICO ASSISTENTE

Nome _____ Especialidade _____ Local de Trabalho _____
Melhor meio de Contacto _____ Telefone _____ Fax _____ Outro _____

D REACÇÃO ADVERSA

Descrição	Data de início	Duração	GRAVIDADE	EVOLUÇÃO
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Morte	<input type="checkbox"/> Cura
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Pós em perigo a vida	<input type="checkbox"/> Cura com sequelas
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou hospitalização	<input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Anomalias Congénitas	<input type="checkbox"/> Em recuperação
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Outra (Especificar em K)	<input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a Reacção Adversa
_____	____/____/____	_____	<input type="checkbox"/> Não Grave	<input type="checkbox"/> Morte sem relação com R.A.
_____	____/____/____	_____		<input type="checkbox"/> Desconhecida

E MEDICAMENTO SUSPEITO

Nome de marca _____ Data de início ____/____/____ Data de suspensão ____/____/____
Via de Administração _____ Dose Diária _____ Indicação Terapêutica _____ Primeira Utilização Sim Não
Lote _____
Em caso de suspensão do medicamento a reacção adversa Melhorou Manteve-se
Tomou outros medicamentos nos últimos 3 meses? Sim Não Se sim indique quais no quadro F

F OUTROS MEDICAMENTOS

Nome de marca	Data de início	Data de suspensão	Via de Administração	Dose Diária	Indicação Terapêutica	Primeira Utilização
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

G INFORMAÇÃO ADICIONAL

Reacções anteriores ao mesmo fármaco Sim Não Desconhece-se
Reintrodução do mesmo fármaco Sim Não Desconhece-se
Reacção idêntica quando da reintrodução Sim Não Desconhece-se
Reacções anteriores a outros fármacos * Sim Não Desconhece-se
* Especificar o fármaco em K

H TRATAMENTO

Suspensão do medicamento
Redução da posologia
Tratamento específico da reacção

I SUSPEITA DE INTERACÇÃO

Sim Não Em caso afirmativo, qual? _____

J PARECER QUANTO À RELAÇÃO CAUSAL

Definitiva (certa) Possível
 Provável Improvável

K COMENTÁRIOS

Figura 3 - Boletim de Notificação destinado a enfermeiros (frente).

Autorizado Pelos CTT
No Serviço Nacional

RSF

NÃO PRECISA DE SELO

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA
INFARMED
Parque de Saúde de Lisboa
Av. do Brasil, 53
1749-004 LISBOA

INSTRUÇÕES

Esta Ficha destina-se a ser enviada ao **Centro Nacional de Farmacovigilância** depois de convenientemente dobrada e colada.

Na dobragem e colagem desta ficha deve ter-se em atenção o seguinte:

- A ficha deve ser dobrada nos dois locais indicados de modo a que fiquem viradas para o exterior as zonas que correspondem a estas instruções e ao sobrescrito RSF, e virar para o interior a continuação dos comentários.
- A colagem deve ser feita com o aproveitamento da cola existente ao longo das margens da ficha, havendo para isso necessidade de retirar a fita protectora sobreposta. Porém, antes de tirar a fita teste a dobragem para obter a certeza de que a ficha ficará correctamente dobrada.

CONTACTOS

Entidade	Telefone	Fax	Email
Centro Nacional de Farmacovigilância	217 987140	217 987 155	infarmed.cnf@infarmed.pt
Unidade de Farmacovigilância do Norte	225 573 990	225 573 971	ufn@med.up.pt
Núcleo de Farmacovigilância do Centro	239 851 830	239 851 839	farmacovigilancia@nfc.pt
Unidade de Farmacovigilância Sul	217 802 120	217 802 129	ufs@infarmed.pt
Unidade de Farmacovigilância dos Açores	296 201 770		

COMENTÁRIOS (Continuação)

FICHA AUTOCOLANTE

FICHA AUTOCOLANTE

Figura 4 - Boletim de notificação destinado a enfermeiros (verso).

O Núcleo de Farmacovigilância do Centro (N.F.C.) é a unidade de Farmacovigilância que faz a cobertura de 2 348 397247 residentes dos distritos sob jurisdição da Administração Regional de Saúde do Centro (A.R.S.-C): Aveiro, Coimbra, Castelo Branco, Guarda, Leiria e Viseu. Área de actividade de 17 285 profissionais de saúde: 6353 médicos, 580 médicos dentistas, 1608 farmacêuticos e 8744 enfermeiros²⁴⁸. Recebe notificações de 36 hospitais, 110 centros de saúde e 634 farmácias de oficina e outras instituições privadas de prestação de cuidados de saúde (ex. consultórios particulares).

Iniciou a recepção de notificações a 1 de Janeiro de 2001 e rapidamente a descentralização se revelou efectiva na promoção da notificação espontânea, registando-se em 2001 um aumento de 109%, relativamente aos valores nacionais do ano anterior²⁴⁹.

Considera-se que a comunicação a um sistema de farmacovigilância de 300 notificações/ano/milhão de habitantes, originárias de mais de 10% dos profissionais de saúde; oferece confiança de que os acontecimentos adversos inesperados são detectados num período de tempo aceitável³. As 500 notificações que integraram o estudo, recebidas continuamente durante um período de 15 meses, representam um padrão de notificação de cerca de 200 notificações/ano/milhão de habitantes, originárias de 0,9% dos profissionais de saúde da sub-região centro, considerando-se a amostra representativa.

3.2. PROCESSAMENTO DE NOTIFICAÇÕES PELO N.F.C.

Quando uma notificação é recebida pelo N.F.C., um farmacêutico verifica se constitui uma duplicação e procede à validação primária, de acordo com os critérios mínimos adoptados pela O.M.S.²⁵⁰:

- Um doente identificável (necessário para evitar duplicações, detectar fraude e facilitar o *follow up*).
- Um notificador identificável.
- Uma suspeita de reacção adversa.
- Um medicamento suspeito.

Neste momento a notificação é aceite. É-lhe atribuído um "número de autoridade", de identificação durante o restante processamento, e comunicada ao notificador a sua recepção e validade.

O mesmo farmacêutico analisa a informação notificada, avaliando a necessidade de confirmar dados, completar dados em falta ou obter informação adicional para imputação de causalidade (*follow up*).

Uma vez completado o dossier, procede-se à análise da manifestação em termos de gravidade, novidade enexo de causalidade, por um grupo de especialistas composto por dois Farmacologistas Clínicos, um médico especialista em Medicina Interna, um médico especialista em Medicina Geral e Familiar e dois farmacêuticos.

A classificação quanto à gravidade e quanto à novidade é efectuada de acordo com os critérios adoptados pela O.M.S. (1.5.2). No caso do R.C.M. (Resumo das Características do Medicamento) do fármaco suspeito não estar disponível considera-se como referência o *Martindale: The complete drug reference. Thirty second edition*²⁵¹. A imputação de causalidade é feita por introspecção global, de acordo com as categorias de causalidade definidas pela escala de imputação da O.M.S.²²².

No sentido da introdução no sistema informático de registo em base de dados internacional, um médico especialista em medicina interna codifica as notificações adversas de acordo com as terminologias WHOART (para a descrição da RAM) e ICD9 (para as indicações terapêuticas dos fármacos).

A WHOART (*World Health Organization Adverse Reaction Terminology*) é uma classificação desenvolvida para utilização no programa internacional de monitorização de reacções adversas a medicamentos. Possui 4 níveis hierárquicos:

- Termo de inclusão ("*included term*" - IT) - sinónimo do termo preferido, serve de suporte à correspondência.
- Termo preferido ("*preferred term*" - PT) - descreve qualitativamente a reacção adversa.
- Termo de nível superior ("*high level term*" - HLT) - distingue quantitativamente os termos preferidos.
- Classes de órgãos e sistemas ("*system-organ classes*" - SOC) (tabela 1 - anexo II), e respectivo código.

As suspeitas de reacções adversas são codificadas de acordo com os termos preferidos ou termos de inclusão. Os termos de nível superior e as classes de sistemas de órgãos podem ser usados em apresentação de dados.

WHOART

IT	Úlcera do estômago
PT	Úlcera gástrica
HLT	Úlcera péptica
SOC	600-Desordens do sistema gastrointestinal

Tabela 1 - Exemplo da classificação, segundo a WHOART, da manifestação adversa "úlceras no estômago".

A ICD.9.CM (*The International Classification of Diseases. Ninth Revision. Clinical Modification. Sixth Edition*) é o sistema oficial de codificação de diagnósticos e procedimentos associados com o uso de medicamentos. Inclui alterações revistas pela O.M.S à *International Classification of Diseases (ICD)* e modificações clínicas (CM) desenvolvidas pelo *National Center for Health Statistics (NCHS)*, para utilização nos Estados Unidos. Compreende:

- Lista com a codificação numérica das doenças.

Definidos os termos de inclusão e de exclusão numa de dezassete categorias (3 dígitos) (tabela 2 - anexo II), que pode ser subdividida numa subcategoria (quarto dígito) ou subclassificação (quinto dígito), consoante o nível de especificidade requerido.

- Índice alfabético das doenças.
- Sistema de classificação de procedimentos cirúrgicos, terapêuticos e de diagnóstico.

ICD.9.CM

Doenças do sistema circulatório

401	Hipertensão essencial
401.9	Não especificada

Tabela 2 - Exemplo da classificação, segundo a ICD.9.CM, da indicação terapêutica "Hipertensão arterial".

Esta validação secundária termina com a geração do "modelo CIOMS" (figura 1 - anexo II) de comunicação da informação ao titular de A.I.M. e à O.M.S. e envio de uma segunda carta ao notificador, de agradecimento e informação do resultado da avaliação do acontecimento notificado.

É garantida a confidencialidade dos dados ao longo de todo o processo.

3.3. Delineamento do estudo

Dos algoritmos decisoriais identificados em pesquisa bibliográfica (1.6.2.1), foram excluídos do estudo os algoritmos de ADRIAN, de Castle e de Evreux, que apresentam os resultados em valores numéricos, pela falta de equivalência com a terminologia de causalidade utilizada pela introspecção global. O método Bayesiano, de Lagier e de Hoskins & Mannino, por necessitarem de balanço etiológico na avaliação de causalidade, informação não requerida no boletim de notificação nacional. Os algoritmos vocacionados para reacções adversas específicas foram também excluídos do estudo - toxicidade hepática (Maria V. e Stricker), teratogenicidade (Loupi) e estados patológicos predeterminados (RUCAM). Finalmente, excluímos os algoritmos de Jain, de Taiwan, de Wiholm e o sistema ABO, que apenas consideram três ou dois níveis de causalidade, conduzindo a inconsistência na equivalência de resultados com os seis níveis utilizados pela introspecção global.

Um caso de morte com possível relação com a reacção adversa foi avaliado pelo algoritmo de Ruskin, em substituição do algoritmo de Jones.

3.3.1. Análise comparativa dos algoritmos decisoriais

Procedeu-se à análise comparativa dos algoritmos seleccionados de acordo com:

- Número de critérios imputados e sua definição.
- Interpretação dos critérios.
- Ponderação dos critérios.
- Combinação dos critérios.
- Terminologia utilizada.

3.3.2. Imputação de causalidade pelos algoritmos decisoriais

DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

As notificações adversas sequencialmente recebidas e validadas pelo N.F.C. no período de 1 de Janeiro de 2001 a 11 de Março de 2002 foram a base deste estudo. O estudo foi efectuado no total da amostra e em dois subgrupos cuja detecção e monitorização é mais relevante em Farmacovigilância: as suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas (de acordo com o N.F.C.).

A caracterização das notificações adversas que integraram o estudo foi efectuada de acordo com os diferentes campos de informação que compõem a estrutura do boletim de notificação nacional.

As manifestações clínicas descritas foram codificadas de acordo com a terminologia WHOART.

Os fármacos suspeitos foram codificados pelo sistema de classificação anatómico, terapêutico e químico (A.T.C.) dos medicamentos²⁵².

Neste sistema, os princípios activos são distribuídos por 5 níveis de classificação sequenciais, de acordo com o órgão ou sistema em que actuam (nível superior) e as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas (nível inferior):

- 1º nível: Grupo Anatómico Principal - identificado com uma letra.
- 2º nível: Grupo Terapêutico Principal - identificado com dois algarismos.
- 3º nível: Sub-grupo Terapêutico - identificado com uma letra.
- 4º nível: Sub-grupo Químico Terapêutico - identificado com uma letra.
- 5º nível: Sub-grupo da Substância Química - identificado com dois algarismos.

A classificação completa de um princípio activo é expressa num código alfanumérico, podendo o mesmo princípio activo ter mais do que um código ATC, se estiver disponível em formulações com usos terapêuticos distintos.

Código ATC	Classificação ATC
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos
B01	Agente antitrombótico
B01 A	Agente antitrombótico
B01 AC	Inibidor da agregação plaquetária, exdusão da heparina
B01 AC05	Ticlopidina

Tabela 3 - Exemplo da classificação, segundo o sistema ATC, da Ticlopidina.

Os fármacos suspeitos da amostra estudada foram classificados em função da sua indicação terapêutica principal, de acordo com o 2º nível da classificação A.T.C. - grupo terapêutico principal (tabela 3 - Anexo II).

As indicações terapêuticas dos medicamentos suspeitos foram classificadas de acordo com a ICD.9.CM.

IMPUTAÇÃO DE CAUSALIDADE

O grupo de especialistas avaliou a causalidade das suspeitas de reacções adversas por introspecção global baseada na escala de imputação da O.M.S.²²², identificando e dialogando as razões de desacordo até obtenção de um consenso. Um investigador independente imputou as mesmas notificações utilizando os 15 algoritmos decisionais seleccionados. Uma vez que a referência escolhida para apreciação da descrição bibliográfica pode introduzir variabilidade na avaliação de causalidade²⁵³, convencionou-se para ambas as modalidades de imputação, a consulta do RCM do medicamento suspeito ou, na sua ausência, do *Martindale: The complete drug reference. Thirty second edition*²⁵¹.

Em alguns casos a utilização dos algoritmos decisionais não foi possível devido ao tipo de informação disponível, definindo a sua capacidade de imputação.

Consistência da imputação algorítmica

Os algoritmos fornecem uma análise estruturada e standardizada que melhora a precisão científica e a reprodutibilidade do diagnóstico de reacções adversas²³⁴. Contudo, é sempre necessário um julgamento clínico nas várias etapas de decisão, que pode resultar numa aplicação inconsistente do mesmo algoritmo, à mesma informação, pelo mesmo ou por diferentes utilizadores²³⁹.

Foi utilizada apenas uma pessoa na imputação algorítmica, no sentido de diminuir a inconsistência inter-observador.

A consistência da imputação algorítmica foi analisada numa amostra aleatória de 20 notificações e 5 algoritmos decisionais (Ast, D, Em, Kr e Ki). Avaliou-se o acordo dos resultados obtidos pela imputação duplamente cega do investigador e de um médico especialista em medicina interna.

Para cada algoritmo, as notificações adversas foram ainda estratificadas de acordo com as características dos 5 critérios maiores de imputação e a existência ou não de reacção local, considerada forte evidência causal. Assinalou-se inconsistência na imputação de causalidade do investigador nos casos em que, para suspeitas de reacções adversas com as mesmas características, os resultados diferiram da maioria em mais de um nível de causalidade.

Em ambos os estudos, a inconsistência assinalada foi analisada em termos quantitativos (número de casos) e qualitativos (variação da imputação do investigador relativamente à do médico especialista em medicina interna e variação da imputação do investigador relativamente à reavaliação dos casos).

Os casos de inconsistência assinalada não sofreram alteração da imputação inicial.

Validade da imputação algorítmica

Na ausência de uma referência externa de validação dos resultados, a avaliação de causalidade obtida pela introspecção global foi considerada o padrão de referência.

Os resultados da imputação de causalidade produzidos pelas diferentes modalidades (introspecção global e algoritmos decisoriais) foram sistematicamente comparados.

Uma vez que a terminologia utilizada para expressar causalidade é qualitativa e quantitativamente diferente entre algoritmos, dificultando a comunicação e limitando a precisão duma análise comparativa, foi desenvolvida uma correspondência entre os termos utilizados pelos algoritmos seleccionados e os termos utilizados pela introspecção global. Têm sido propostas outras correspondências entre os termos utilizados^{234,254,255}, mas nenhuma incluiu até hoje todos os algoritmos estudados.

A escala de imputação da O.M.S., que serve de base à introspecção global, considera seis níveis de imputação: certa/definitiva, provável, possível, improvável, condicional e não classificável. Um acontecimento só é considerado uma reacção adversa quando um dos três primeiros níveis é imputado.

Os termos condicional e não classificável não expressam causalidade, apenas descrevem o estado informativo da notificação²⁵⁶, no entanto, uma vez que os algoritmos decisoriais não fazem esta distinção, foram considerados para efeitos comparativos.

A equivalência entre os termos baseou-se nos seguintes critérios:

Quando um dado algoritmo apresenta um nível de imputação entre "certa" e "provável", a causalidade é considerada "provável". O nível de causalidade "possível" foi considerado o limite inferior para aceitar um acontecimento como uma

reação adversa. Na classificação de um acontecimento adverso como não relacionado com o medicamento suspeito, os termos que se seguem são considerados equivalentes, uma vez que as diferentes terminologias são usadas com o mesmo significado pelos diferentes algoritmos seleccionados: "coincidente", "condicional", "excluído", "lista geral", "negativo", "remoto", "não classificável", "desconhecido", "improvável", "não relacionado" e "muito duvidoso".

O cálculo da frequência relativa do acordo com a introspecção global e da frequência relativa do acordo entre os diferentes algoritmos foi feito considerando que, para efeitos de avaliação da utilidade dos algoritmos no diagnóstico de reacções adversas a medicamentos, as reacções adversas não imputadas por alguns algoritmos apresentam o mesmo valor que os casos de desacordo.

A presença de "variáveis de confundimento" é descrita como uma dificuldade do estabelecimento de causalidade pelos algoritmos decisoriais^{5,32,257}. O confundimento "ocorre quando a estimativa da medida de associação entre uma exposição farmacológica e um estado de saúde, é distorcida pelo efeito de uma ou mais variáveis, que são também factores de risco para o resultado de interesse e não são um passo intermédio da cadeia causal"^{258,259}. A associação entre a imputação algorítmica e a imputação pela introspecção global ("Gold Standard") medida pelo acordo entre os dois métodos, pode ser confundida por variáveis que caracterizam as notificações adversas (figura 5).

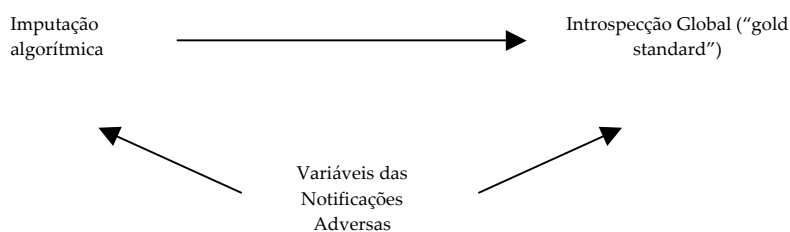


Figura 5 - Representação esquemática de possível confundimento

Nestas condições, a medida estimada é "confundida" por essas variáveis, podendo ser exagerada, mitigada ou revertida²⁵⁸.

Foram inicialmente consideradas possíveis variáveis de confundimento as doenças concomitantes, o uso concomitante de outros fármacos, a ausência de descrição bibliográfica do acontecimento observado, o desconhecimento da evolução com a suspensão do medicamento suspeito, o tratamento simultâneo com a suspensão, a ausência de suspensão, a suspensão sem regressão, a suspen-

são simultânea de fármacos concomitantes, a suspensão com substituição simultânea do fármaco suspeito, a sequência temporal desconhecida e a ausência de sequência temporal.

No sentido de avaliar a influência destas variáveis na imputação de causalidade pelos algoritmos decisoriais, as notificações adversas foram agrupadas de acordo com a sua presença, ausência ou falta de informação.

Avaliou-se a concordância de resultados entre os algoritmos e a introspecção global, nos diferentes grupos de confundimento, comparativamente ao total da amostra.

A mesma análise foi feita de acordo com os diferentes níveis de causalidade.

Reconhecida a interferência de variáveis de confundimento no acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos decisoriais, bem como a sua variação segundo os diferentes níveis de causalidade²⁶⁰, procedeu-se à identificação das variáveis que exercem confundimento na imputação de causalidade de cada algoritmo decisional.

Para cada algoritmo, as notificações adversas foram estratificadas de acordo com as características dos 5 critérios maiores de imputação e a existência ou não de reacção local, considerada forte evidência causal. Estabeleceu-se como padrão (sem confundimento identificado) o acordo com a I.G. obtido no caso de suspeitas de reacção adversa com sequência temporal com a administração, regressão com a suspensão (sem qualquer variável interferente), ausência de readministração, ausência de reacção local, descrição bibliográfica e ausência de alternativas etiológicas - A.

	Acordo com a I.G.	Desacordo com a I.G.	Total
Notificações Adversas Padrão	A	B	A+B
Notificações Adversas com Possível Confundimento:	C ₁	D ₁	C ₁ + D ₁
Estratificação	C ₂	D ₂	C ₂ + D ₂
	C ₃	D ₃	C ₃ + D ₃

$$\text{Risco Relativo (R.R.)} = \frac{A/A+B}{C_i/C_i+D_i} = \frac{A (C_i+D_i)}{A+B} \times \frac{1}{C_i} = \frac{\text{Acordo Esperado}}{\text{Acordo observado}}$$

$$\text{Fracção Etiológica de (RA\%)} = \frac{\text{RR} - 1}{\text{RR}}$$

Risco nos Expostos

Tabela 4 - Identificação de variáveis de confundimento

Para cada estrato, comparou-se o acordo esperado na ausência de confundimento (estimado a partir do acordo padrão) e o acordo observado. Estabeleceu-se a existência de confundimento nos casos de uma razão (risco relativo) superior a 1,15 ou inferior a 0,85 (convencionou-se o intervalo de $\pm 0,15$ devido à possibilidade de inconsistência da imputação algorítmica).

Não sendo identificado confundimento, a variável em causa determinou novo agrupamento dos estratos. Na análise sucessiva foram identificadas as variáveis de confundimento para cada algoritmo decisional, o grau de confundimento (risco relativo - RR e os respectivos intervalos de confiança - 95% IC) e a proporção de alteração do acordo com a I.G. devida ao confundimento identificado (fracção etiológica de risco nos expostos - RA%)²⁶¹, bem como o seu efeito no acordo da imputação decisional com a imputação de referência (aumento do acordo com a I.G. se $RR \leq 0,85$ e $RA\% < 0$; diminuição do acordo com a I.G. se $RR \geq 1,15$ e $RA\% > 0$).

Uma limitação da análise estratificada prende-se com o facto de o aumento do número de variáveis de confundimento diminuir o tamanho de cada estrato, aumentando a probabilidade de ter indivíduos não expostos ou sem o resultado de interesse²⁵⁸. Foram excluídas desta análise 32 notificações adversas, correspondendo a estratos com menos de 4 casos e sem possibilidade de agrupamento, pela dificuldade de determinação de medidas de associação. Não foi, por isso, estudada a possibilidade de confundimento pela alteração da dose diária, ausência de regressão com a suspensão, sequência temporal desconhecida ou negativa e readministração negativa.

Os critérios menores de imputação como a existência de antecedente análogo, o resultado de um exame complementar, a existência de factores de risco, etc. não foram considerados na estratificação, não sendo igualmente estudada a possibilidade de exercerem confundimento na imputação de causalidade pelos algoritmos decisionais.

Para cada algoritmo, determinou-se o acordo com a avaliação de causalidade obtida pela I.G., ajustado para o confundimento identificado, ou seja, o acordo esperado na ausência de confundimento pelas variáveis identificadas.

Analísámos ainda os principais critérios de causalidade imputados pelos algoritmos decisionais, de acordo com os diferentes níveis de causalidade. Não foi possível identificar as variáveis que exercem confundimento na imputação de causalidade de cada algoritmo, associadas aos diferentes níveis de

imputação, porque o reduzido tamanho de cada estrato aumenta o número de casos sem resultados num dos grupos comparados (acordo com a I.G. e desacordo com a I.G.), dificultando a determinação de medidas de associação.

Do mesmo modo, não foi estudado o acordo com a avaliação de causalidade obtida pela I.G., ajustado para o confundimento identificado, por níveis de imputação.

A validade de um teste diagnóstico (imputação algorítmica) pode ainda ser expressa em termos da sua sensibilidade, especificidade e valores predictivos^{262,263}.

A sensibilidade, a especificidade e os valores predictivos da imputação de causalidade resultante da utilização dos diferentes algoritmos decisionais foram avaliados por comparação com os resultados da imputação de causalidade obtidos pela introspecção global, representados numa tabela de contingência (tabela 5).

O nível de causalidade "possível" foi estabelecido como limite inferior para considerar uma notificação como reacção adversa.

Introspecção Global			
Algoritmo	RAM +	RAM -.	Total
RAM +	A	B	A+B
RAM -	C	D	C+ D
RAM não imputada	E	F	E+F
Total	A+C+E	B+D+F	A+B+C+D+E+F

Tabela 5 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos de cada algoritmo decisional.

Para cada algoritmo, avaliou-se o acordo com a I.G. entre quaisquer dos termos estabelecidos para identificação ou exclusão de uma RAM. As reacções não imputadas por alguns algoritmos foram consideradas no total de casos, intervindo na determinação das frequências relativas.

Foram determinadas as seguintes medidas:

Sensibilidade (Se) - proporção de RAMs simultaneamente identificadas pelo

algoritmo e pela I.G., no total de RAMs diagnosticadas pela I.G. ($A/A+C+E$).

Valor Predictivo Positivo (VPP) - proporção de RAMs simultaneamente identificadas pelo algoritmo e pela I.G., no total de RAMs diagnosticadas pelo algoritmo ($A/A+B$).

Especificidade (Es) - proporção de notificações simultaneamente consideradas não RAMs pelo algoritmo e pela I.G., no total de RAMs excluídas pela I.G. ($D/D+B+F$).

Valor Predictivo Negativo (VPN) - proporção de notificações simultaneamente consideradas não RAMs pelo algoritmo e pela I.G., no total de RAMs excluídas pelo algoritmo ($D/C+D$).

O grau de precisão das estimativas é expresso em 95% IC.

Estudou-se ainda a variação destes parâmetros de acordo com a presença ou ausência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisional.

O melhor resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo foi estabelecido para os casos em que se verifica simultaneamente uma sensibilidade e especificidade superiores à média na amostra total e valores predictivos elevados.

A análise foi feita no total da amostra e para os casos de suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas.

Reconhecida a diferente interferência das variáveis de confundimento no acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos decisoriais, para cada nível de causalidade. Identificadas diferentes combinações de critérios imputados (e variáveis de confundimento identificadas), para cada nível de causalidade. Determinou-se, de seguida, (de acordo com o procedimento anteriormente descrito) a sensibilidade, especificidade e valores predictivos de cada nível de imputação, na amostra total e de acordo com a presença e a ausência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisional.

A análise foi feita no total da amostra e para os casos de suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas.

Na apresentação de resultados, os níveis de causalidade foram numerados de 0 ("definitivo") a 3 ("não classificável, condicional e improvável").

Uma maneira de representar graficamente a relação entre a sensibilidade e a especificidade para um dado teste de diagnóstico é através da chamada curva "Receiver Operator Characteristic" (ROC), que a cada valor de sensibilidade faz corresponder um valor de especificidade. As curvas ROC descrevem a acuidade de um teste (a capacidade do teste classificar correctamente os doentes e os não doentes) ao longo de um intervalo contínuo de pontos de corte (limite estabelecido entre o normal e o anormal). São também utilizadas para escolher o melhor ponto de corte e para comparar a acuidade de dois ou mais testes (figura 6)^{264,265}.

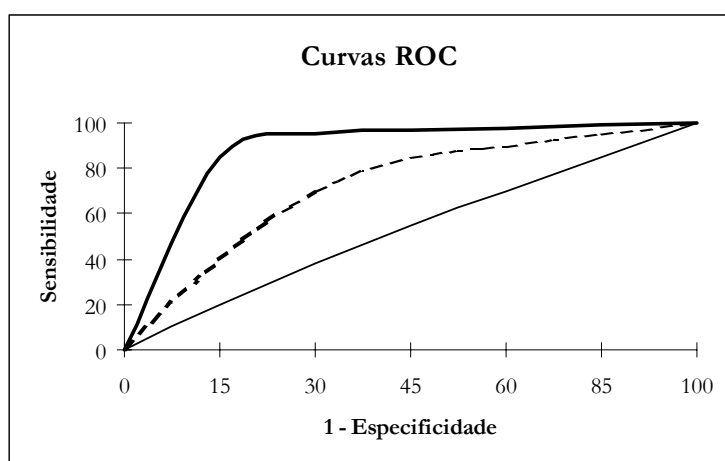


Figura 6 - Curvas "Receiver Operator Characteristic" (ROC)

Para cada algoritmo foi traçada a curva ROC decorrente da imputação de causalidade ao longo dos diferentes pontos de corte (definidos pelas categorias de causalidade, desde "definitivo" a "não classificável, condicional e improvável") estabelecidos como limite inferior para considerar uma notificação como reacção adversa.

A análise foi feita na amostra total e para os casos de suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas, na ausência e na presença das variáveis de confundimento identificadas.

METODOLOGIA ESTATÍSTICA

A análise de dados foi feita recorrendo ao software estatístico SPSS 11.0.

Na análise univariada da amostra estudada os dados das variáveis qualitativas nominais (género, profissional notificador, local de observação, descrição da RAM, etc.), das variáveis qualitativas ordinais (imputação de causalidade) e das variáveis quantitativas (idade, peso, estatura, número de medicamentos con-

comitantes, etc.) são expressos em frequências absolutas (número absoluto de casos), frequências relativas (proporção de casos, em percentagem) e para as últimas também em médias, desvios padrão e intervalos de valores.

A associação entre variáveis foi calculada através da razão de incidências em dois grupos (risco relativo) e a extensão dessa associação medida através da proporção de risco nos expostos (percentagem de risco atribuível).

4.1. ANÁLISE COMPARATIVA DOS ALGORITMOS DECISIONAIS

A falta de um método universalmente aceite para o diagnóstico de reacções adversas conduz-nos à necessidade de comparação das várias propostas.

Todos os algoritmos se apresentam como estratégias de combinação e ponderação de determinados critérios (a partir das observações e dos conhecimentos do acontecimento adverso), categorizando a responsabilidade do fármaco na causalidade da reacção adversa, através de diferentes terminologias ou intervalos numéricos (figura 7).

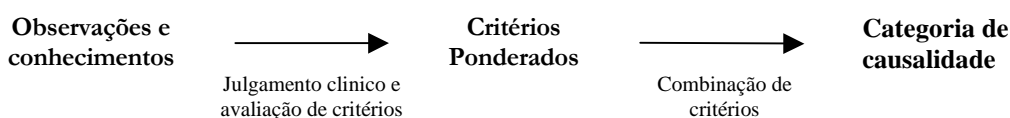


Figura 7 - Imputação Algorítmica

A análise comparativa dos diferentes algoritmos decisionais revela diferenças a vários níveis:

- Número de critérios imputados e sua definição.
- Interpretação dos critérios.
- Ponderação dos critérios.
- Combinação dos critérios.
- Terminologia utilizada.

Número de critérios imputados e sua definição

O número de critérios imputados e a sua definição variam consoante o algoritmo. Os cinco critérios maiores de imputação já referidos, são comuns à grande

maioria dos algoritmos. Outros critérios (menores), são apenas referenciados por alguns métodos: antecedente análogo, reacção no local de aplicação, exame complementar, sintomatologia específica, factores de risco, etc. (tabela 6)

Critérios Previstos	Algoritmos													Total (N)		
	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Kr	Ki	N	St		V	W
Sequência Temporal																
Sugestiva	+		+	+											+	
Compatível	+	+	+	+	+										+	+
Incompatível	+	+	+	+	+										+	+
Incerta	+		+												+	
Suspensão																
Suspensão	+	+		+											+	
Regressão	+	+		+											+	
Não Regressão																
Suspensão equívoca																
Alteração da dose diária																
Desenvolvimento de tolerância																
Evolução desconhecida																
Lesão irreversível																
Manifestação episódica																
Regressão espontânea																
Susp. concomitante de outros fármacos																
Tratamento correcto																
Não Suspensão																
Readministração																
Reaparecimento																
Ausência de Reaparecimento																
Alternativas etiológicas																
Não excluídas																
Ausentes																
Duradas, desconhecidas, não interpretável																
Condição clínica																
Medicamentos																
Terapêuticas não farmacológicas																
Patologia concomitante ou nova patologia																
Descrição Bibliográfica																
Descrição																
Não Descrição																
Anecedente análogo																
Dose correcta																
Evidência Objectiva																
Exame complementar																
Factores de Risco																
Níveis do Fármaco																
Outras notificações																
Reacção local																
Reacção a Placebo																
Sintomatologia específica																
Tempo de concretização																

+ Critérios adicionais previstos pela modificação de Fuskin para os casos fúteis

Tabela 6 - Critérios de Causalidade previstos pelos diferentes algoritmos decisoriais

A cronologia de aparecimento da manifestação adversa é um critério de elevado peso na imputação devido à facilidade de acesso na prática clínica. Avalia a compatibilidade entre a toma do medicamento e o aparecimento da manifestação adversa, de acordo com o esperado para uma reacção adversa ao fármaco suspeito (no caso de um efeito conhecido).

A incompatibilidade cronológica é um critério suficiente para exclusão de causalidade com os métodos de Blanc, Dangoumau, Emanuelli, Hsu-Stoll, Irey, Jones, Karch e Lasagna, Kramer, Venulet e Weber.

Relativamente à avaliação da adequação do intervalo de tempo considerado, Dangoumau e Stephens distinguem um início "sugestivo" ou "compatível", embora Dangoumau não especifique os limites temporais destas duas categorias. O início imediato de uma manifestação adversa é fortemente ponderado com o método Australiano e de Venulet, mas para acontecimentos adversos dose-relacionados (tipo A), nem sempre é indicador de elevado grau de causalidade. Naranjo apenas avalia a precedência da exposição farmacológica e não a adequação do intervalo temporal.

Certos algoritmos apresentam modificações para os casos de síndromas de abstinência (D, Kr, N e V) e de reacções do tipo B (Kr, St e V), em que o mecanismo em causa influencia a avaliação da sequência temporal.

A regressão da manifestação adversa com a suspensão do medicamento suspeito pondera a favor da sua causalidade. No entanto, está sujeita a eventualidades que introduzem subjectividade na avaliação, não previstas por alguns algoritmos⁹⁷:

- regressão potencialmente espontânea, sem suspensão, de uma manifestação de elevada ocorrência basal (ex.: dispneia, náuseas, cefaleias, etc.), de uma manifestação transitória (ex.: elevação das transaminases) ou por desenvolvimento de tolerância ou dessensibilização (ex.: ajuste fisiológico à dose inicial).
- regressão com instituição de tratamento corrector, que dificulta a precisão do papel do fármaco, sendo apenas conclusiva se o tratamento for feito com um antagonista específico, que unicamente reverte o acontecimento adverso se este for provocado pelo fármaco.
- ausência de regressão de lesão irreversível ou reversibilidade parcial, quando não se espera que o acontecimento regrida com a suspensão

-
- do fármaco suspeito (ex.: cancro), o que não significa que o acontecimento não resolva com tratamento corrector.
- regressão de uma manifestação episódica ou cíclica, que pode coincidir ou não com a suspensão (ex.: convulsões), sendo necessário uma avaliação em relação ao padrão dos vários episódios.
 - alteração da exposição a factores de risco ou alternativas etiológicas (simultânea ou durante o período de observação) e/ou desconhecimento da evolução da manifestação adversa, dificultando a interpretação causal da regressão.
 - alteração da dose diária, em que a ausência de regressão pode constituir um falso negativo (ex.: reacção alérgica).
 - dupla regressão de uma manifestação adversa, após segunda interrupção terapêutica de acontecimento que reapareceu com a readministração. Constitui evidência quase irrefutável de causalidade.

A análise destes casos é equívoca e pode conduzir à diferente ponderação de diversos graus de severidade da mesma manifestação adversa, como é o caso de morte, regressão espontânea ou por tratamento, perante um choque anafilático pelo mesmo fármaco²⁴².

Estes casos devem ainda ser considerados na interpretação de uma possível readministração, por exemplo se o tratamento corrector tiver um efeito preventivo do reaparecimento ou se a manifestação adversa for episódica ou irreversível.

A avaliação da regressão com a interrupção de uma terapêutica compreende uma componente qualitativa (evolução da severidade da manifestação) e quantitativa (duração da reacção após a última dose); mas apenas os algoritmos de Kramer e de Stephens têm em conta o tempo de observação (tempo previsto para a regressão ou reaparecimento, de acordo com o tipo de manifestação e a sua severidade, o mecanismo de acção e a cinética do fármaco) na interpretação dos resultados da suspensão ou da readministração do medicamento suspeito.

A ausência de regressão com a suspensão do medicamento suspeito é critério de exclusão de causalidade com o algoritmo de Karch e Lasagna (não identifica reacções adversas irreversíveis).

O algoritmo de Cornelli não avalia este critério.

A readministração é admitida pelos algoritmos como um critério maior de causalidade²⁶⁶. Consiste na reexposição prospectiva ao medicamento suspeito,

anteriormente administrado e de seguida suspenso. Kramer, para manifestações adversas dose-dependentes, considera a diminuição e posterior aumento da dose, como uma suspensão e posterior readministração.

A decisão de readministração é eticamente controversa, tendo inclusivamente conduzido ao desenvolvimento de um protocolo de orientação do julgamento inerente¹⁶⁷.

O reaparecimento da manifestação adversa com a reintrodução farmacológica (readministração positiva) é fundamental para imputar máxima causalidade com os algoritmos de Blanc, Emanuelli, Jones, Karch e Lasagna, Kitaguchi, Kramer e Weber. Com o algoritmo de Naranjo uma readministração positiva não é suficiente para imputar máxima causalidade.

O algoritmo de Irey não especifica o papel de uma readministração positiva na avaliação de causalidade.

A ausência de reaparecimento da manifestação adversa com a reintrodução farmacológica é critério de exclusão de causalidade com o algoritmo de Weber, não sendo prevista pelo método Australiano nem pelo algoritmo de Blanc.

Com Kitaguchi e Hsu-Stoll uma readministração negativa não pondera a favor nem contra a causalidade do fármaco suspeito.

Apenas o algoritmo de Kramer considera a possibilidade de o tratamento instituído durante a regressão da manifestação adversa, ter um efeito preventivo da recorrência com a readministração (ex. administração de um anti-histamínico, no caso de uma reacção alérgica).

A validade e a interpretação de uma readministração positiva são alvo de debate^{88,362,273}: representa a reprodução completa e sobreponível do acontecimento adverso, pelo mesmo fármaco, na mesma dose, na mesma formulação e durante o mesmo período de tempo? Pode ser considerada no caso de fármacos química ou farmacologicamente semelhantes, no caso de doses inferiores, de reprodução de um efeito semelhante ou de apenas um dos sintomas que caracteriza o acontecimento em causa? Pode ser considerada no caso de reaparecimento da manifestação adversa a cada toma, sem a completa suspensão e regressão?

A descrição bibliográfica duma reacção adversa é um argumento a favor da causalidade mas não deve ser determinante, sob pena de impedir a detecção de novas reacções adversas. A referência escolhida para apreciação do critério, não sendo standardizada, pode introduzir variabilidade nas imputações²⁶⁷.

A extensão da pesquisa bibliográfica é definida pelos algoritmos de Dangoumau, Karch e Lasagna, Kramer e Stephens.

A relação com o tempo de comercialização ou com a experiência clínica é importante na avaliação da qualidade e da quantidade de informação disponível, sendo considerada pelos algoritmos de Kramer e de Stephens. Deve ser feita uma análise crítica das publicações, no sentido de evitar um "efeito de bola de neve" sobre observações semelhantes²⁶⁸.

A descrição bibliográfica não é avaliada pelo algoritmo Australiano, de Cornelli, de Jones e de Naranjo (faz apenas referência à existência de outras notificações conclusivas). É considerada por Blanc e por Karch e Lasagna como o primeiro critério a avaliar, não passando o acontecimento adverso de "Condicional" (com imputação suspensa até nova informação) se não estiver já descrito; o que impede a identificação de reacções adversas novas.

Os algoritmos ponderam a descrição bibliográfica em combinação com os restantes critérios, com excepção do método francês de Dangoumau que avalia a descrição bibliográfica à parte, definindo uma "imputabilidade extrínseca", que face a novas referências bibliográficas não altera a causalidade imputada, apenas lhe acrescenta legitimidade. Assim, a forma como este critério contribui para a imputação determina a estabilidade temporal da mesma.

A avaliação da existência de alternativas etiológicas é considerada o critério de maior desacordo entre operadores, pela subjectividade do julgamento implícito^{202,218,221,233,234,235,236}, normalmente associada à falta de informação conclusiva. Refere-se a outras causas; fármacos ou doenças concomitantes, terapêuticas não farmacológicas, condição clínica e/ou novas doenças; capazes de explicar o acontecimento adverso por si. Ponderam contra a causalidade do fármaco suspeito.

O somatório da probabilidade de ocorrência das diferentes alternativas etiológicas deve ser unitário, excepto nos casos de interacção em que ambas as alternativas podem ser causas igualmente plausíveis.

O algoritmo de Blanc avalia o papel das doenças relacionadas, Jones e Emanuelli consideram unicamente a condição clínica na exclusão de alternativas etiológicas. Karch e Lasagna avalia apenas a relação com a condição clínica ou "outras terapêuticas (não medicamentosas)", Cornelli e Weber avaliam apenas a relação com a condição clínica ou outros medicamentos.

Karch e Lasagna, para acontecimentos adversos extensamente conhecidos e razoavelmente explicados pela condição clínica ou outras terapêuticas (não medicamentosas), faz depender a avaliação de causalidade do resultado da readministração, raramente disponível.

Alguns critérios menores são imputados apenas por alguns algoritmos:

- antecedente análogo (acontecimento anterior semelhante no mesmo doente) - Naranjo, Stephens, Venulet e modificação de Ruskin para casos fatais.
- exame complementar - algoritmo Australiano, Dangoumau, Irej e Stephens.
- especificidade da sintomatologia - diagnóstico diferencial dos sintomas relacionados com a doença para a qual o fármaco foi administrado e os provocados pelo "fármaco ou factores favorecedores". Considerado por Dangoumau.
- factores de risco (factores que influenciam a ocorrência e/ou gravidade da manifestação adversa, sem constituírem uma alternativa etiológica por si) - Dangoumau, Ruskin e Venulet. Um factor favorecedor aumenta a imputabilidade do medicamento com o método de Venulet.
- reacção no local de administração, trânsito ou acumulação - critério de elevada imputabilidade com os algoritmos de Stephens e Venulet.
- dose correcta ou níveis do fármaco - Blanc, Cornelli, Irej, Ruskin, Kramer, Kitaguchi, Naranjo e Venulet.
- reacção a placebo - critério considerado pelo algoritmo de Naranjo, de difícil acesso na prática clínica.

Os algoritmos de Stephens e Venulet apresentam uma hierarquia detalhada das eventualidades dos critérios descritos, reclamando maior rigor na imputação.

Interpretação dos critérios

O modo de interpretação dos critérios está não só dependente da experiência e opinião do operador e da quantidade e qualidade da informação disponível²³⁷; como também da maneira de analisar os dados, definida pelo método. Encaixar

os dados num conjunto rígido de questões pode conduzir a uma perda prejudicial de informação²⁴². Também a apreciação dos critérios com respostas do tipo Sim/Não (e para alguns algoritmos "Não sei") é subjectiva em situações intermédias, incitando um julgamento para optar por uma das alternativas de resposta^{49,164,269}.

Para cada algoritmo, a interpretação dos critérios deve processar-se quando a quantidade e qualidade da informação disponível é coerente com o que teoricamente está acessível para o acontecimento considerado. É feita caso a caso, medicamento a medicamento e cada critério é avaliado de modo independente dos restantes.

A possibilidade de determinados critérios não serem avaliados, por desconhecimento ou pela natureza do efeito, não é considerada pelos métodos de Blanc, Cornelli, Emanuelli, Jones, Karch e Lasagna, Kramer (no caso de desconhecimento do resultado da suspensão do medicamento suspeito) e Weber.

Métodos como o de Dangoumau, Kramer, Stephens e Venulet apresentam modificações específicas para o caso de uma possível interacção farmacológica.

Hsu-Stoll é o único algoritmo em que o resultado final da imputação de causalidade é balanceado contra a probabilidade de uma alternativa etiológica, podendo manter-se ou ser modificado num nível de causalidade.

Ponderação dos critérios

A ponderação da evidência dos diferentes critérios é o principal factor de variabilidade da imputação algorítmica^{234,241}. Por exemplo, uma readministração positiva representa 16% da cotação máxima atribuída pelo algoritmo de Kramer e 54% da cotação máxima atribuída pelo algoritmo de Venulet.

A ponderação fixa e arbitrária (e por isso subjectiva) das variáveis dos critérios limita a adequação do impacto de cada subquestão à diversidade de reacções adversas^{49,175,208,237,238,241,242}. Por exemplo, para reacções do tipo A, a elevada ponderação de um início agudo após a administração, é contra a causalidade de um fármaco com início de acção longo ou que sofre acumulação. Do mesmo modo, o resultado de uma suspensão ou readministração é irrelevante no caso de lesões irreversíveis como as malformações.

A especificação da variedade de respostas e sua ponderação, de acordo com diferentes tipos de reacções adversas, está associada a um aumento da reprodutibilidade da imputação algorítmica^{223,230}.

A ponderação é normalmente numérica, numa escala variável, com o algoritmo de Venulet a apresentar o maior espectro de valores (-25 a +35). Com os algoritmos de Irej, Karch e Lasagna, Dangoumau, Blanc, método Australiano, Jones, Weber e Emanueli a ponderação não é numérica, está implícita no modo de combinação dos critérios.

Combinação dos critérios

A combinação dos critérios distingue dois tipos de algoritmos:

Os que apresentam uma análise estruturada, sobre a forma de questionários, tabelas de decisão ou chaves dicotómicas: Blanc, Cornelli, Dangoumau, Emanueli, Hsu-Stoll, Jones, Karch e Lasagna, Kitaguchi, Kramer, Naranjo, Stephens, Venulet e Weber. O método mais simples é baseado em 5 questões (Emanueli) e o mais complexo em 57 questões (Kramer).

Os que são apenas constituídos por definições das diferentes categorias de causalidade, sem limites nem estratégias particulares preconizadas para a avaliação: método Australiano, algoritmo de Irej e escala de imputação da O.M.S..

Terminologia utilizada

Idealmente seriam necessárias apenas duas categorias de causalidade: acontecimento adverso "relacionado" e "não relacionado" com o fármaco suspeito. No entanto, a imputação de causalidade é um processo dinâmico, constantemente actualizado face a novos conhecimentos de segurança, pelo que o número de termos utilizados aumenta com a necessidade de continua reavaliação²⁷⁰.

A terminologia utilizada para expressar causalidade é qualitativa e quantitativamente diferente entre algoritmos, com diferente significado entre observadores. Tal dificulta a comunicação e limita a precisão duma análise comparativa.

Entre os algoritmos seleccionados, distinguimos 21 termos diferentes (tabela 7): algoritmos com 6 categorias de causalidade (Cornelli e Hsu-Stoll), 5 categorias (Irej, Karch e Lasagna, Dangoumau, Blanc, Kitaguchi, Emanueli, Venulet e OMS) e 4 categorias (Australiano, Kramer, Naranjo, Jones, Weber e Stephens).

Têm sido propostas correspondências entre os termos^{234,254,255}, mas nenhuma incluiu até hoje todos os algoritmos descritos. Na prática o número de termos revela-se mais importante que os nomes atribuídos¹⁷⁵, recorrendo-se à equivalência ordinal dos termos^{234,254}, mais do que à equivalência verbal²⁵⁵.

Os algoritmos que apresentam os resultados em valores numéricos foram excluídos do estudo. Esta classificação tem a desvantagem de exigir uma precisão maior do que a que se pode obter face à subjectividade e complexidade da matéria e requer um julgamento para compreender o significado associado a cada valor numérico²⁷⁰.

Terminologia Usada	Algoritmos														
	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Kr	Ki	N	St	V	W
Causal							+								
Certa	+	+													
Coincidente		+					+								
Condicional									+						
Definitivo					+	+			+	+	+	+		+	+
Desconhecido											+				
Duvidoso		+		+								+	+		
Exduído				+											
Improvável										+				+	+
Lista Geral	+														
Muito Duvidoso			+												
Muito Provável				+		+		+							
Não Classificável															
Não relacionado			+		+	+			+					+	
Negativo							+								
Possível	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Provável	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Quase Certo													+		
Quase Definitivo			+		+										
Remoto						+		+			+				
Risco Definitivo			+												
Total (N)	4	5	6	5	5	6	5	4	5	4	5	4	4	5	4

Tabela 7 - Terminologia utilizada na imputação de causalidade pelos algoritmos decisionais

4.2. IMPUTAÇÃO DE CAUSALIDADE PELOS ALGORITMOS DECISIONAIS

DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

As 500 notificações adversas continuamente recebidas pelo NFC no período de 1 de Janeiro de 2001 a 11 de Março de 2002 representam um padrão de notificação de cerca de 200 notificações/ano/milhão de habitantes, originárias de 0,9% dos profissionais de saúde da sub-região centro. Estes dados estão de acordo com um padrão de notificação descrito na literatura³.

De acordo com os critérios da O.M.S.²⁵⁰ 29,4% das notificações foram consideradas graves, o que está de acordo com um perfil de notificação descrito na literatura³.

O estudo foi efectuado no total da amostra e em dois subgrupos cuja detecção e monitorização é mais relevante em farmacovigilância: as suspeitas de reacções adversas graves e suspeitas de reacções adversas inesperadas.

A caracterização das notificações adversas que integraram o estudo foi efectuada de acordo com os diferentes campos de informação que compõem o boletim de notificação nacional.

Os resultados são apresentados em frequências absolutas (N) e relativas (%), em valores médios e o respectivo desvio padrão (\pm SD), valor máximo e mínimo registados.

TOTAL RAM'S		Idade (anos)				Peso (Kg)				Estatura (cm)				IMC (Kg/m ²)									
Doente	Total N (%)	Média \pm SD		Mín.	Máx.	Média \pm SD		Mín.	Máx.	Média \pm SD		Mín.	Máx.	Média \pm SD		Mín.	Máx.						
		N	S/Inf.			N	S/Inf.			N	S/Inf.			N	S/Inf.								
Sexo	351 (70,2%)	1	49,7	20,4	89	0,08	243	108	63,9	16,2	131	6	236	115	16,0	185	60	232	119	30,0	5,0	55	14
Feminino	149 (29,8%)	0	49,4	22,7	86	0,08	103	46	70,9	20,9	129	4	94	55	20,5	190	55	92	57	26,5	4,6	42	13
Total N (%)	500 (100%)	499	49,6	21,1	89	0,08	346	154	65,9	18,0	131	4	330	170	17,7	190	55	324	176	26,1	4,9	55	13

Numa notificação não foram especificados o dia nem o mês de nascimento – foi assumido tratar-se de um doente com um ano de idade (arredondamento por defeito).

Tabela 8 - Descrição da amostra de doentes que integrou o estudo

RAMS GRAVES		Peso (Kg)				Estatura (cm)				IMC (Kg/m ²)														
Doente	Total N (%)	Média \pm SD		Mín.	Máx.	Média \pm SD		Mín.	Máx.	Média \pm SD		Mín.	Máx.											
		N	S/Inf.			N	S/Inf.			N	S/Inf.													
Sexo	86 (58,9%)	0	43,8	23,6	89	0,08	59	27	60,7	23,2	131	6	57	29	150,4	25,6	185	60	56	30	25,5	6,5	55	14
Feminino	60 (41,1%)	0	42,6	25,4	82	0,08	40	20	65,8	24,1	99	4	37	23	160,8	26,2	190	55	37	23	25,4	4,3	42	13
Total N (%)	146 (100%)	1460	43,3	21,3	89	0,08	99	47	62,8	23,6	131	4	94	52	154,5	26,2	190	55	93	53	25,5	5,7	55	13

RAM'S INESPERADAS		Peso (Kg)				Estatura (cm)				IMC (Kg/m ²)														
Doente	Total N (%)	Média \pm SD		Mín.	Máx.	Média \pm SD		Mín.	Máx.	Média \pm SD		Mín.	Máx.											
		N	S/Inf.			N	S/Inf.			N	S/Inf.													
Sexo	57 (64,0%)	0	53,0	21,9	89	0,5	34	23	62,0	17,4	93	8	36	21	153,5	18,7	171	66	34	23	25,3	5,0	36	17
Feminino	32 (36,0%)	0	50,8	19,9	77	2	22	10	71,6	18,8	105	11	21	11	165,9	17,5	180	150	21	11	26,9	4,0	37	21
Total N (%)	89 (100%)	89	52,2	21,1	89	0,5	56	33	65,8	18,4	105	8	57	32	158,0	16,6	180	66	55	34	25,9	4,7	37	17

Tabela 9 - Descrição da amostra de doentes que apresentou suspeitas de reacções adversas graves (de acordo com o NFC) e inesperadas

A tabela descreve a amostra de doentes que integrou o estudo. Verificámos maior frequência de acontecimentos adversos nos doentes do sexo feminino (70,2%) relativamente ao sexo masculino (29,8%). Para ambos os géneros a idade média de ocorrência dos acontecimentos adversos foi de cerca de 50 anos, com um desvio padrão de cerca 20 anos (49,7±20,4 e 49,4±22,7). O peso, estatura e índice de massa corporal (IMC) são os esperados para indivíduos adultos.

Estes resultados mantêm-se nos sub-grupos das 146 suspeitas de reacções adversas graves e 89 suspeitas de reacções adversas inesperadas, com menor discrepância na distribuição de acontecimentos adversos pelos diferentes géneros (58,9% sexo feminino vs. 41,1% sexo masculino nos casos graves e 64,0% sexo feminino vs. 36,0% sexo masculino, nos casos inesperados).

A caracterização da amostra de notificadores que integrou o estudo (tabelas 10, 11 e 12) foi feita de acordo com o tipo de profissional de saúde, a sub-região e a instituição de saúde de observação do acontecimento adverso.

Sub-região	Notificador			Total	Notificações			Total	Notificações/Notificador
	Médico	Farmacêutico	Enfermeiro	N (%)	Médico	Farmacêutico	Enfermeiro	N (%)	
Aveiro	18	9	1	28 (18,5%)	98	21	1	120 (24,0%)	4,3
Cast. Branco	6	6	0	12 (7,9%)	23	16	0	39 (7,8%)	3,3
Coimbra	37	13	0	55 (36,4%)	141	44	0	185 (37,0%)	3,4
Guarda	3	6	0	9 (6,1%)	11	28	0	39 (7,8%)	4,3
Leiria	14	9	0	23 (15,2%)	22	14	0	36 (7,2%)	1,6
Viseu	17	5	2	24 (15,9%)	58	21	2	81 (16,2%)	3,4
Total N (%)	95 (62,9%)	53 (35,1%)	3 (2,0%)	151	353 (70,6%)	144 (28,8%)	3 (0,6%)	500	Média ± SD
									3,4±1,0
Local de Observação									
Hospital	27	5	0	32 (21,0%)	52	7	0	59 (11,8%)	1,8
C. Saúde	68	0	3	71 (46,7%)	300	0	3	303 (60,6%)	4,3
Farmácia de Oficina	0	48	0	48 (31,6%)	0	137	0	137 (27,4%)	2,9
Consultório Privado	1	0	0	1 (0,7%)	1	0	0	1 (0,2%)	1
Total N (%)	96 (63,1%)	53 (34,9%)	3 (2,0%)	152	353 (70,6%)	144 (28,8%)	3 (0,6%)	500	Média ± SD
									2,5±1,4

As 500 Notificações adversas estudadas são originárias de 118 instituições de saúde: 15 hospitais, 59 centros de saúde, 43 farmácias de oficina e 1 consultório privado.

Tabela 10 - Descrição da amostra de notificadores que integrou o estudo

Sub-região	Notificador			Total N (%)	Notificações			Total N (%)	Notificações/Notificador
	Médico	Farmacêutico	Enfermeiro		Médico	Farmacêutico	Enfermeiro		
Aveiro	10	2	1	13 (16,9%)	24	3	1	28 (19,2%)	2,2
Cast. Branco	3	4	0	7 (9,1%)	5	9	0	14 (9,6%)	2
Coimbra	26	5	0	31 (40,2%)	65	6	0	71 (48,6%)	2,3
Guarda	3	3	0	6 (7,8%)	4	3	0	7 (4,8%)	1,2
Leiria	7	2	0	9 (11,7%)	8	3	0	11 (7,5%)	1,2
Viseu	8	2	1	11 (14,3%)	8	6	1	15 (10,3%)	1,4
Total N (%)	57 (74,0%)	18 (23,4%)	2 (2,6%)	77	114 (78,1%)	30 (20,5%)	2 (1,4%)	146	Média ± SD
									1,7±0,5

Local de Observação									
Local de Observação	Médico	Farmacêutico	Enfermeiro	Total N (%)	Médico	Farmacêutico	Enfermeiro	Total N (%)	Notificações/Notificador
Hospital	23	3	0	26 (33,3%)	37	4	0	41 (28,1%)	1,6
C. Saúde	34	0	2	36 (46,2%)	77	0	2	79 (54,1%)	2,1
Farmácia de Oficina	0	15	0	15 (19,2%)	0	26	0	26 (17,8%)	1,7
Consultório Privado	1	0	0	1 (1,3%)	-	-	-	-	-
Total N (%)	58 (74,3%)	18 (23,1%)	2 (2,6%)	78	114 (78,1%)	30 (20,3%)	2 (1,4%)	146	Média ± SD
									1,8±0,3

Tabela 11 - Descrição da amostra de notificadores, nos casos de suspeitas de reacções adversas graves (de acordo com o NFC)

Sub-região	Notificador			Total N (%)	Notificações			Total N (%)	Notificações/Notificador
	Médico	Farmacêutico	Enfermeiro		Médico	Farmacêutico	Enfermeiro		
Aveiro	8	3	-	11 (19,6%)	18	5	-	23 (25,8%)	2,1
Cast. Branco	2	3	-	5 (8,9%)	2	3	-	5 (5,6%)	1
Coimbra	15	5	-	20 (35,7%)	32	7	-	39 (43,8%)	2
Guarda	2	3	-	5 (8,9%)	2	4	-	6 (6,8%)	1,2
Leiria	3	2	-	5 (8,9%)	3	2	-	5 (5,6%)	1
Viseu	6	4	-	10 (18,0%)	6	5	-	11 (12,4%)	1,1
Total N (%)	36 (64,3%)	20 (35,7%)	-	56	63 (70,8%)	26 (29,2%)	-	89	Média ± SD
									1,4±0,5

Local de Observação									
Local de Observação	Médico	Farmacêutico	Enfermeiro	Total N (%)	Médico	Farmacêutico	Enfermeiro	Total N (%)	Notificações/Notificador
Hospital	11	1	-	12 (21,4%)	12	1	-	13 (14,6%)	1,1
C. Saúde	25	0	-	25 (44,7%)	51	0	-	51 (57,3%)	2
Farmácia de Oficina	0	19	-	19 (33,9%)	0	25	-	25 (28,1%)	1,3
Consultório Privado	-	-	-	0 (0%)	-	-	-	-	-
Total N (%)	36 (64,3%)	20 (35,7%)	-	56	63 (70,8%)	26 (29,2%)	-	89	Média ± SD
									1,5±0,5

Tabela 12 - Descrição da amostra de notificadores, nos casos de suspeitas de reacções adversas inesperadas

As 500 notificações adversas foram comunicadas por 151 notificadores, dos quais 95 (62,9%) médicos, 53 (35,1%) farmacêuticos e 3 (2,0%) enfermeiros. A maioria dos acontecimentos adversos foi observada por médicos de centros de saúde (n=68) e farmacêuticos de oficina (n=48). Um profissional de saúde cuja notificação decorreu da sua actividade em consultório particular, foi contabilizado como novo notificador.

O distrito de Coimbra apresentou o maior número de notificadores (36,4%), médicos e farmacêuticos, e também o maior número de notificações (37,0%). A média de notificações por notificador foi igualmente elevada para os distritos de Aveiro e Coimbra (4,3 notificações por notificador), com o total da sub-região centro a apresentar um valor médio de $3,4 \pm 1,0$ notificações por notificador.

As suspeitas de reacções adversas graves foram notificadas por 77 profissionais de saúde da região centro, dos quais 57 (74,0%) médicos, 18 (23,1%) farmacêuticos e 2 (2,6%) enfermeiros. Os acontecimentos adversos graves foram predominantemente observados por médicos de centros de saúde (n=34) e hospitais (n=23).

Neste sub-grupo, o distrito de Coimbra continuou a apresentar o maior número de notificadores (40,2%) e de notificações (48,6%), em média 2,3 notificações por notificador. No total da sub-região o estudo integrou em média $1,7 \pm 0,5$ notificações graves por notificador.

As suspeitas de reacções adversas inesperadas foram notificadas por 56 profissionais de saúde da região centro, dos quais 36 (64,3%) médicos e 20 (35,7%) farmacêuticos, predominantemente observados por médicos de centros de saúde (n=25) e farmacêuticos de oficina (n=19).

Também neste sub-grupo, o distrito de Coimbra apresentou o maior número de notificadores (35,7%) e de notificações (43,8%), em média 2,0 notificações por notificador. No total da sub-região o estudo integrou em média $1,4 \pm 0,5$ notificações inesperadas por notificador.

A amostra de suspeitas de reacções adversas estudada incluiu um amplo espectro de acontecimentos clínicos, classificados segundo a terminologia WHOART (tabela 13).

Órgãos e Sistemas	Total de RAMs (N=500)		RAMs Graves (N=146)		RAMs Inesperadas (N=89)	
	Manifestações Adversas n (%)					
Desordens da Pele e Anexos	198	(18,5)	77	(21,8)	0	(0,0)
Desordens do Sistema Músculo-esquelético	30	(2,8)	11	(3,1)	6	(3,0)
Desordens de Colagénio	1	(0,1)	0	(0,0)	0	(0,0)
Desordens do Sistema Nervoso Central e Periférico	101	(9,4)	23	(6,5)	21	(10,7)
Desordens do Sistema Nervoso Autónomo	1	(0,1)	0	(0,0)	1	(0,5)
Desordens Visuais	18	(1,7)	4	(1,1)	5	(2,5)
Desordens auditivas e vestibulares	1	(0,1)	0	(0,0)	0	(0,0)
Outras desordens sensoriais	5	(0,5)	1	(0,3)	1	(0,5)
Desordens Psiquiátricas	42	(3,9)	12	(3,4)	2	(1,0)
Desordens do Sistema Gastrointestinal	287	(26,8)	62	(17,5)	38	(19,3)
Desordens do Fígado e Biliis	19	(1,8)	10	(2,8)	3	(1,5)
Desordens metabólicas e nutricionais	9	(0,8)	5	(1,4)	2	(1,0)
Desordens Endócrinas	2	(0,2)	0	(0,0)	0	(0,0)
Desordens Cardiovasculares gerais	21	(2,0)	14	(4,0)	5	(2,5)
Desordens Mio, Endo, Pericárdio e válvulas	1	(0,1)	1	(0,3)	0	(0,0)
Desordens da frequência e ritmo cardíaco	16	(1,5)	7	(2,0)	5	(2,5)
Desordens vasculares (extra cardíacas)	26	(2,4)	4	(1,1)	2	(1,0)
Desordens do Sistema Respiratório	46	(4,3)	15	(4,2)	8	(4,1)
Desordens dos glóbulos vermelhos	4	(0,4)	4	(1,1)	1	(0,5)
Desordens dos glóbulos brancos e sistema retículo endotelial	4	(0,4)	1	(0,3)	1	(0,5)
Desordens plaquetárias, hemorrágicas e de coagulação	1	(0,1)	1	(0,3)	1	(0,5)
Desordens do Sistema Urinário	16	(1,5)	7	(2,0)	9	(4,6)
Desordens do Sistema Reprodutor masculino	7	(0,7)	4	(1,1)	2	(1,0)
Desordens do Sistema Reprodutor feminino	20	(1,9)	8	(2,3)	7	(3,6)
Desordens gerais	170	(15,9)	68	(19,2)	35	(17,8)
Desordens no local de aplicação	24	(2,2)	13	(3,7)	7	(3,6)
Mecanismo de Resistência	2	(0,2)	2	(0,6)	2	(1,0)
Total N (%)	1072	100%	354	100%	197	100%

Tabela 13 - Descrição das suspeitas de reações adversas que integraram o estudo. Classificação das manifestações adversas segundo a World Health Organization Adverse Reaction Terminology

Cada notificação descreveu em média 2 manifestações clínicas, frequentemente desordens do sistema gastrointestinal (26,8%), desordens da pele e anexos (18,5%), desordens gerais (15,9%) e do sistema nervoso central e periférico (9,4%). As notificações graves compreenderam sobretudo desordens da pele e anexos (21,8%), desordens gerais (19,2%) e desordens do sistema gastrointestinal (17,5). As notificações inesperadas, constituíram sobretudo desordens gastrointestinais (19,3%), desordens gerais (17,8%) e desordens do sistema nervoso central e periférico (10,7%).

Segundo os critérios da O.M.S., 29,2% (n=146) das notificações foram consideradas graves pelo NFC (sub-grupo estudado). Os notificadores consideraram graves, 29,4% (n= 147) das notificações; em 55,8% dos casos a gravidade esteve relacionada com situações de incapacidade significativa ou permanente ("outra") (n=82) e em 29,3% dos casos esteve relacionada com situações que motivaram ou prolongaram uma hospitalização (n=43) (tabela 14).

Gravidade	Total de RAMs/RAMs Graves		RAMs Inesperadas	
	Notificador	NFC	Notificador	NFC
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Morte	1 (0,7)	-	-	-
Pós em perigo a vida	15 (10,2)	-	2 (2,2)	-
Motivou ou prolongou hospitalização	43 (29,3)	-	11 (12,4)	-
Anomalias congénitas	-	-	-	-
Outra	82 (55,8)	-	16 (18,0)	-
Medicamento importante	6 (4,1)	-	1 (1,1)	-
Total N (%)	147 (29,4%)	146 (29,2%)	30 (6,0%)	29 (5,8%)

Tabela 14 - Gravidade das suspeitas de reacções adversas (critérios da O.M.S.), de acordo com o notificador e de acordo com o Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC)

O NFC considerou 5,8% (n=29) das notificações, graves e inesperadas (constituindo 33% dos casos inesperados). Os notificadores consideraram graves e inesperadas, 6,0% (n=30) das notificações; devido a incapacidade significativa ou permanente ("outra") (n=16; 18,0%) e devido a situações que motivaram ou prolongaram uma hospitalização (n=11; 12,4%).

Quando assinalado mais do que um critério, foi considerado o de maior gravidade, de acordo com a hierarquia apresentada.

Evolução	Total de RAMs		RAMs Graves		RAMs Inesperadas	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Cura	441 (88,2)	122 (83,6)	80 (89,9)			
Cura com sequelas	7 (1,4)	3 (2,1)	0 (0,0)			
Persiste sem recuperação	13 (2,6)	4 (2,7)	3 (3,4)			
Em recuperação	14 (2,8)	9 (6,2)	6 (6,7)			
Morte com possível relação com a RAM	1 (0,2)	1 (0,7)	0 (0,0)			
Morte sem relação com a RAM	-	-	-			
Desconhecida	24 (4,8)	7 (4,7)	2 (2,2)			
Total N (%)	500 (100%)	146 (100%)	89 (100%)			

Tabela 15 - Evolução das suspeitas de reacções adversas

De acordo com a informação assinalada pelo notificador ou completada em follow up, as manifestações adversas evoluíram para cura em 441 (88,2%) casos, registando-se cura com sequelas em 7 (1,4%) casos. A manifestação adversa persistiu sem recuperação em 13 (2,6%) casos, encontrando-se em recuperação em 14 (2,8%) dos casos (tabela 15). Foi assinalado um caso de morte com possível relação com a manifestação adversa, desconhecendo-se a evolução da manifestação em 24 (4,8%) dos casos.

As suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas evoluíram para cura, respectivamente, em 122 (83,6%) e 80 (89,9%) casos, registando-se cura com sequelas em 3 (2,1%) casos graves. A manifestação adversa persistiu sem recuperação, respectivamente, em 4 (2,7%) e 3 (3,4%) casos, encontrando-se em recuperação em 9 (6,2%) e 6 (6,7%) dos casos. Foi assinalado um caso grave de morte com possível relação com a manifestação adversa, desconhecendo-se a evolução da manifestação em 7 (4,7%) casos graves.

1º Nível	2º Nível	Classificação ATC		Total de RAMs (N=500)		RAMs Graves (N=146)		RAMs Inesperadas (N=89)	
				N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		
A	Sistema digestivo			27	(5,3)	4	(2,6)	5	(5,6)
A02	Antiácidos, fármacos para tratamento de úlcera péptica e flatulência			14	(2,7)	2	(1,3)	3	(3,4)
A03	Antiespasmódicos e agentes anticolinérgicos e propulsivos			3	(0,6)	2	(1,3)	0	(0,0)
A04	Antieméticos e anti-naúseas			1	(0,2)	0	(0,0)	0	(0,0)
A06	Laxantes			1	(0,2)	0	(0,0)	0	(0,0)
A08	Preparações anti-obesidade, excl. produtos dietéticos			1	(0,2)	0	(0,0)	0	(0,0)
A10	Fármacos usados na diabetes			2	(0,4)	0	(0,0)	0	(0,0)
A12	Suplementos minerais			5	(1,0)	0	(0,0)	2	(2,2)
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos			8	(1,6)	2	(1,3)	3	(3,4)
B01	Antitrombóticos			5	(1,0)	2	(1,3)	3	(3,4)
B03	Antianémicos			3	(0,6)	0	(0,0)	0	(0,0)
C	Sistema Cardiovascular			111	(21,8)	13	(8,8)	14	(15,8)
C01	Terapia cardiovascular			2	(0,4)	0	(0,0)	0	(0,0)
C02	Antihipertensores			1	(0,2)	1	(0,7)	0	(0,0)
C03	Diuréticos			9	(1,8)	1	(0,7)	3	(3,4)
C04	Vasodilatadores periféricos			5	(1,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
C05	Vasoprotectores			7	(1,4)	0	(0,0)	1	(1,1)
C07	Bloqueadores beta			10	(1,9)	1	(0,7)	0	(0,0)
C08	Bloqueadores dos canais de cálcio			10	(1,9)	1	(0,7)	3	(3,4)
C09	Agentes de actuação no sistema renina-angiotensina			37	(7,3)	6	(4,0)	3	(3,4)
C10	Antihiperlipidémicos			30	(5,9)	3	(2,0)	4	(4,5)
D	Medicamentos dermatológicos			5	(1,0)	0	(0,0)	2	(2,2)
D01	Antifúngicos para uso dermatológico			4	(0,8)	0	(0,0)	1	(1,1)
D03	Preparações para tratamento de feridas e úlceras			1	(0,2)	0	(0,0)	1	(1,1)
G	Sistema genito-urinário e hormonas sexuais			22	(4,4)	5	(3,3)	5	(5,6)
G01	Anti-sépticos e anti-infecciosos de uso ginecológico			3	(0,6)	0	(0,0)	0	(0,0)
G02	Outros produtos ginecológicos			1	(0,2)	0	(0,0)	0	(0,0)
G03	Hormonas sexuais e moduladores do sistema genital			12	(2,4)	4	(2,6)	4	(4,5)
G04	Agentes urológicos			6	(1,2)	1	(0,7)	1	(1,1)
J	Anti-infecciosos gerais para uso sistémico			101	(19,9)	44	(29,4)	11	(12,4)
J01	Antibacterianos de uso sistémico			76	(15,0)	31	(20,7)	7	(7,9)
J02	Antifúngicos de uso sistémico			1	(0,2)	0	(0,0)	0	(0,0)
J05	Antivíricos de usos sistémico			2	(0,4)	1	(0,7)	1	(1,1)
J07	Vacinas			22	(4,3)	12	(8,0)	3	(3,4)

L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	8	(1,6)	7	(4,6)	1	(1,1)
L01	Agentes antineoplásicos	4	(0,8)	4	(2,6)	0	(0,0)
L02	Terapia endócrina	1	(0,2)	0	(0,0)	0	(0,0)
L03	Agentes imunomoduladores	1	(0,2)	1	(0,7)	1	(1,1)
L04	Agentes imunossupressores	2	(0,4)	2	(1,3)	0	(0,0)
M	Sistema músculo-esquelético	113	(22,3)	44	(29,4)	22	(24,7)
M01	Anti-inflamatórios e anti-reumáticos	93	(18,3)	38	(25,4)	16	(18,0)
M02	Produtos tópicos para dor das articulações e músculos	4	(0,8)	1	(0,7)	1	(1,1)
M03	Relaxantes musculares	6	(1,2)	1	(0,7)	0	(0,0)
M04	Preparações anti-gota	2	(0,4)	2	(1,3)	1	(1,1)
M05	Fármacos para tratamento de doenças ósseas	6	(1,2)	2	(1,3)	3	(3,4)
M09	Outros fármacos para desordens do sistema músculo-esquelético	2	(0,4)	0	(0,0)	1	(1,1)
N	Sistema Nervoso	80	(15,7)	22	(14,6)	15	(16,9)
N02	Analgésicos	18	(3,5)	9	(6,0)	1	(1,1)
N03	Antiepilépticos	3	(0,6)	2	(1,3)	0	(0,0)
N04	Antiparkinsonianos	1	(0,2)	1	(0,7)	1	(1,1)
N05	Psicolépticos	21	(4,1)	5	(3,3)	6	(6,8)
N06	Psicoanalépticos	34	(6,7)	5	(3,3)	6	(6,8)
N07	Outros fármacos do sistema nervoso	3	(0,6)	0	(0,0)	1	(1,1)
P	Produtos antiparasitários, insecticidas e repelentes	1	(0,2)	0	(0,0)	1	(1,1)
P02	Antihelmínticos	1	(0,2)	0	(0,0)	1	(1,1)
R	Sistema respiratório	20	(4,0)	8	(5,3)	5	(5,6)
R03	Antiasmáticos	8	(1,6)	3	(2,0)	1	(1,1)
R05	Preparações para tosse e constipação	8	(1,6)	4	(2,6)	1	(1,1)
R06	Antihistamínicos de uso sistémico	4	(0,8)	1	(0,7)	3	(3,4)
S	Órgãos dos sentidos	2	(0,4)	0	(0,0)	1	(1,1)
S01	Agentes oftalmológicos	2	(0,4)	0	(0,0)	1	(1,1)
Total N (%)		507	(100%)	150	(100%)	89	(100%)

Tabela 16 - Descrição da amostra de medicamentos suspeitos que integrou o estudo. Classificação anatómica, terapêutica e química (ATC) dos medicamentos suspeitos

Os medicamentos suspeitos identificados em cada uma das notificações adversas foram classificados segundo o sistema ATC, em função da indicação terapêutica principal do princípio activo (tabela 16).

A amostra reportou 507 medicamentos suspeitos, 3 casos com dois medicamentos suspeitos e 2 casos com 3 medicamentos suspeitos, correspondendo a suspeitas de interacção em terapêutica antihipertensiva, antiasmática, associação de AINEs e terapêutica de erradicação do *helicobacter pylori*.

A ocorrência de acontecimentos adversos foi mais frequente com medicamentos que actuam no sistema músculo-esquelético (22,3%), no sistema cardiovascular (21,8%), com os anti-infecciosos de uso sistémico (19,9%) e com medicamentos que actuam no sistema nervoso (15,7%).

O sub-grupo de suspeitas de reacções adversas graves reportou 150 medicamentos suspeitos, 3 casos com dois medicamentos suspeitos e 1 casos com 3 medicamentos suspeitos. A ocorrência de acontecimentos adversos foi mais frequente com medicamentos que actuam no sistema músculo-esquelético (29,4%) e com os anti-infecciosos de uso sistémico (29,4%).

O sub-grupo de suspeitas de reacções adversas inesperadas reportou 89 medicamentos suspeitos, sobretudo medicamentos que actuam no sistema músculo-esquelético (24,7%), medicamentos que actuam no sistema nervoso (16,9%) e medicamentos que actuam no sistema cardiovascular (15,8%).

Via de administração	Total de RAMs		RAMs Graves		RAMs Inesperadas	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Dérmica	7	(1,4)	0	(0,0)	1	(1,1)
Intramuscular	30	(5,9)	16	(11,0)	7	(7,9)
Intravenosa	11	(2,2)	10	(6,8)	3	(3,4)
Nasal	4	(0,8)	1	(0,7)	2	(2,2)
Ocular	2	(0,4)	0	(0,0)	1	(1,1)
Oral	444	(87,6)	117	(80,1)	73	(82,0)
Respiratória	3	(0,6)	1	(0,7)	0	(0,0)
Transdérmica	3	(0,6)	0	(0,0)	0	(0,0)
Vaginal	3	(0,6)	1	(0,7)	2	(2,2)
Total	507	(100%)	146	(100%)	89	(100%)
Primeira Utilização	399	(78,7%)	114	(76,0%)	77	(86,5%)
N (%)						

Tabela 17 - Via de administração dos medicamentos suspeitos

Em 87,6% dos casos os medicamentos suspeitos foram administrados por via oral (tabela 17), estando a via intramuscular também associada a elevada ocorrência de acontecimentos adversos (5,9%), sobretudo justificada pela vacinação.

No subgrupo das suspeitas de reacções adversas graves os medicamentos suspeitos foram administrados por via oral em 80,1% dos casos, com maior prevalência de casos de utilização da via intramuscular (11,0%) e intravenosa (6,8%). As suspeitas de reacções adversas inesperadas apresentaram uma dis-

tribuição idêntica à amostra total em termos da via de administração do medicamento suspeito (82,0% via oral e 7,9% via intramuscular).

Em 399 (78,7%) casos os medicamentos suspeitos encontravam-se em primeira utilização, 114 (76,0%) dos casos graves e 77 (86,5%) dos casos inesperados. A novidade da utilização foi considerada em relação ao nome comercial do medicamento (informação confirmada em *follow up*).

Total de RAMs (N=500)	Outros medicamentos				Outras Patologias			
	N (%)	Média ± SD	Máx.	Mín.	N (%)	Média ± SD	Máx.	Mín.
Sim	372 (74,4)	2,5 ± 1,6	11	1	178 (35,6)	1,8 ± 1,0	5	1
Não	120 (24,0)	-	-	-	204 (40,8)	-	-	-
Sem Inf.	8 (1,6)	-	-	-	118 (23,6)	-	-	-
RAMs Graves (N=146)								
Sim	107 (73,3)	2,5 ± 1,8	11	1	43 (29,5)	2,1 ± 1,3	5	1
Não	37 (25,3)	-	-	-	66 (45,2)	-	-	-
Sem Inf.	2 (1,4)	-	-	-	37 (25,3)	-	-	-
RAMs Inesperadas (N=89)								
Sim	61 (68,5)	2,4 ± 1,4	6	1	27 (30,3)	2,1 ± 1,2	5	1
Não	27 (30,3)	-	-	-	40 (44,9)	-	-	-
Sem Inf.	1 (1,1)	-	-	-	22 (24,7)	-	-	-

Tabela 18 - Descrição da amostra de outros medicamentos (administrados nos 3 meses anteriores ao início da suspeita de reacção adversa) e patologias concomitantes que integrou o estudo

Em 372 (74,4%) suspeitas de reacções adversas registou-se a presença de medicação concomitante nos últimos 3 meses, em média 2,5±1,6 medicamentos por notificação, com um valor máximo de 11 medicamentos concomitantes (tabela 18).

Foram identificadas patologias concomitantes em 178 (35,6%) casos, em média 1,8±1,0 patologias por notificação, com um valor máximo de 5 patologias concomitantes. Estes valores são limitados pela falta de informação em 23,6% dos casos.

Em 107 (73,3%) suspeitas de reacções adversas graves e 61 (68,6%) suspeitas de reacções adversas inesperadas registou-se a presença de medicação concomitante nos últimos 3 meses; em média 2,5±1,8 e 2,4±1,4 medicamentos por notificação e um máximo de 11 e 6 medicamentos concomitantes, respectivamente.

Foram identificadas patologias concomitantes em 43 (29,5%) casos graves e 27 (30,3%) casos inesperados, em média 2,1±1,3 e 2,1±1,2 patologias por notificação e um máximo de 5 patologias concomitantes, respectivamente.

Estes valores são igualmente limitados pela falta de informação em 25,3% e 24,7% dos casos, respectivamente.

Suspeita de Interação	Total de RAMs		RAMs Graves		RAMs Inesperadas	
	Notificador N (%)	NFC N (%)	Notificador N (%)	NFC N (%)	Notificador N (%)	NFC N (%)
Sim	30 (6,0)	5 (1,0)	13 (8,9)	4 (2,7)	9 (10,1)	0 (0,0)
Não	286 (57,2)	495 (99,9)	87(59,6)	142 (97,3)	46 (51,7)	89 (100%)
Sem Inf.	184 (36,8)	-	46 (31,5)	-	34 (38,2)	-
Total N (%)	500 (100%)	500 (100%)	146 (100%)	146 (100%)	89 (100%)	89 (100%)

Tabela 19 - Caracterização das suspeitas de interação, de acordo com o notificador e de acordo com o Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC)

Em 6,0% dos casos (8,9% dos casos graves e 10,1% dos casos inesperados) o notificador comunicou a suspeita de uma interação; apenas identificada pelo NFC em 1,0% dos casos, nenhum deles grave ou inesperado. O notificador não registou qualquer informação neste campo do boletim de notificação em mais de 30% dos casos (tabela 19).

Causalidade	Total de RAMs		RAMs Graves		RAMs Inesperadas	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Definitiva (Certa)	56 (11,2)	23 (15,8)	11 (12,4)			
Provável	170 (34,0)	60 (41,1)	28 (31,5)			
Possível	89 (17,8)	20 (13,7)	16 (18,0)			
Improvável	7 (1,4)	3 (2,1)	3 (3,4)			
Não imputada	178 (35,6)	40 (27,4)	31 (34,8)			
Total N (%)	500 (100%)	146 (100%)	89 (100%)			

Tabela 20 - Descrição do parecer clínico do notificador quanto à relação causal entre o medicamento suspeito e as suspeitas de reacções adversas

Considerando a amostra total e os sub-grupos de notificações adversas graves e inesperadas, respectivamente, o notificador classificou a relação causal entre a suspeita de reacção adversa notificada e a exposição ao medicamento suspeito identificado, em "definitiva/certa" (11,2%; 15,8%; 12,4%), "provável" (34,0%; 41,1%; 31,5%), "possível" (17,8%; 13,7%; 18,0%) e "improvável" (1,4%; 2,1%; 3,4%);

O parecer clínico causal não foi comunicado, respectivamente, em 35,6%; 27,4% e 34,8% dos casos. Sendo imputada mais do que uma categoria, foi considerada a categoria de causalidade superior (tabela 20).

Comentários	Total de RAMs	RAMs Graves	RAMs Inesperadas
	N (%)	N (%)	N (%)
Não	438 (87,6)	125 (85,6)	71 (79,8)
Sim	62 (12,4)	36 (14,4)	18 (20,2)
Tipo de Informação	N	N	N
Exame auxiliar de diagnóstico	15	9	5
Antecedente Patológico	11	2	3
Segunda suspensão positiva	11	5	3
Readministração de alternativa etiológica	10	2	-
Manifestação a cada Dose	8	-	4
Nova RAM com fármaco que substitui o medicamento suspeito	3	2	2
História de alergias	2	1	-
Suspensão de alternativa etiológica	2	-	-
Antecedente análogo sem administração do fármaco	1	-	1
Alternativa etiológica sem reação anterior	1	-	1
Possível sobredosagem	1	1	-
Morte sem relação com a RAM	1	-	-

Tabela 21 - Descrição dos comentários no Boletim de Notificação (B.N)

O campo do boletim de notificação reservado a comentários foi utilizado em 12,4% das notificações recebidas, correspondendo a 14,4% dos casos graves e 20,0% dos casos inesperados (tabela 21).

O tipo de informação assinalada, em quaisquer dos grupos, esteve relacionado com a comunicação do resultado de um exame auxiliar de diagnóstico, um antecedente patológico, a regressão da manifestação adversa com dupla suspensão, o resultado da readministração de uma alternativa etiológica e o aparecimento da manifestação adversa a cada dose do medicamento suspeito administrado.

A amostra de notificações adversas foi ainda caracterizada de acordo com a necessidade de *follow up* para confirmar dados, completar dados em falta ou

obter informação adicional para imputação. A análise comparativa entre a informação questionada em *follow up* e a informação questionada na estrutura do boletim de notificação, é um indicador da qualidade das notificações (tabela 22).

Em 379 (75,8%) notificações adversas foi necessário *follow up*, em 290 (58,0%) dos casos relativo a informação questionada no boletim nacional.

Necessidade de <i>follow up</i>	TOTAL DE RAM'S					RAM'S GRAVES					RAM'S INESPERADAS							
	Informação questionada no B.N.					Informação questionada no B.N.					Informação questionada no B.N.							
	Sim		Não		Total N (%)	Sim		Não		Total N (%)	Sim		Não		Total N (%)			
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)						
Sim	290	(58,0)	89	(17,8)	379	(75,8)	95	(65,1)	23	(15,8)	118	(80,8)	53	(59,6)	18	(20,2)	71	(79,8)
Não	111	(22,2)	10	(2,0)	121	(24,2)	25	(17,1)	3	(2,1)	28	(19,2)	16	(18,0)	2	(2,2)	18	(20,2)
Total N (%)	401	(80,20%)	99	(19,80%)	500	(100%)	120	(82,2)	26	(17,8)	146	(100%)	69	(77,5)	20	(22,5)	89	(100%)

Follow up necessário para confirmar dados, completar dados em falta ou obter informação adicional para imputação.

Tabela 22 - Descrição da amostra de notificações adversas que necessitou *follow up*. Qualidade das notificações, caracterizada de acordo com a necessidade de *follow up* e com a estrutura do boletim de notificação

Nos sub-grupos considerados, procedeu-se ao *follow up* de 118 (80,8%) notificações graves e 71 (79,8%) notificações inesperadas, relativo a informação questionada no boletim nacional em 95 (65,1%) e 53 (59,6%) dos casos, respectivamente.

Considerando-se compilada a informação passível de obter, o dossier duma notificação adversa é encerrado, constituindo a base informativa da imputação de causalidade.

As tabelas 23 e 24 descrevem a informação que serviu de base à avaliação de causalidade das suspeitas de reacções adversas estudadas.

Imputaram-se 411 (82,2%) notificações esperadas ou descritas na bibliografia estabelecida para consulta, 494 (98,8%) casos apresentando sequência temporal com a administração do fármaco suspeito, suspenso em 478 (95,6%) casos, com regressão da manifestação em 457 (91,4%) casos. O fármaco suspeito readministrado em 41 (8,2%) casos, com reaparecimento da manifestação adversa em 39 (7,8%) casos. Identificaram-se alternativas etiológicas em 147 (29,4%) notifi-

cações. Em 29 (5,8%) notificações a manifestação adversa foi localizada; sendo análoga a um acontecimento anterior no mesmo doente, pelo mesmo fármaco (n=22; 4,4%) ou por outro fármaco (n=23; 4,6%).

TOTAL DE RAMs (N=500)	Esperada/ Descrita	Sequência temporal	Suspensão	Regressão da manifestação	Readministração	Reaparecimento com a readministração	Alternativas etiológicas	Reacção Local	Reacção anterior ao mesmo fármaco	Reacção anterior a outro fármaco
Sim	411 (82,2%)	494 (98,8%)	478 (95,6%)	457 (91,4%)	41 (8,2%)	39 (7,8%)	147 (29,4%)	29 (5,8%)	22 (4,4%)	23 (4,6%)
Não	89 (17,8%)	3 (0,6%)	22 (4,4%)	13 (2,6%)	459 (91,8%)	460 (92,0%)	271 (54,2%)	471 (94,2%)	57 (11,4%)	32 (6,4%)
S/Inf.	-	3 (0,6%)	-	30 (6,0%)	-	1 (0,2%)	82 (16,4%)	-	421 (84,2%)	445 (89,0%)
RAMs GRAVES (N= 146)										
Sim	117 (80,1%)	145 (99,3%)	142 (97,3%)	130 (89,0%)	12 (8,2%)	12 (8,2%)	44 (30,1%)	9 (6,2%)	5 (3,4%)	8 (5,5%)
Não	29 (19,9%)	1 (0,7%)	4 (2,7%)	4 (2,7%)	134 (91,8%)	134 (91,8%)	62 (42,5%)	137 (93,8%)	23 (15,8%)	18 (12,3%)
S/Inf.	-	-	-	12 (8,2%)	-	-	20 (13,7%)	-	118 (80,8%)	120 (82,2%)
(n=89)										
Sim	-	86 (96,6%)	86 (96,6%)	80 (89,9%)	8 (9,0%)	8 (9,0%)	26 (29,2%)	5 (5,6%)	2 (2,2%)	11 (12,4%)
Não	89 (100%)	2 (2,2%)	3 (3,4%)	4 (4,5%)	81 (91,0%)	81 (91,0%)	46 (51,7%)	84 (94,4%)	19 (21,3%)	3 (3,4%)
S/Inf.	-	1 (1,1%)	-	5 (5,6%)	-	-	17 (19,1%)	-	68 (76,4%)	75 (84,3%)

Tabela 23 - Caracterização das suspeitas de reacções adversas de acordo com a informação que serviu de base à imputação

No sub-grupo das suspeitas de reacções adversas graves, imputaram-se 117 (80,1%) notificações esperadas ou descritas na bibliografia estabelecida para consulta, 145 (99,3%) casos apresentando sequência temporal com a administração do fármaco suspeito, suspenso em 142 (97,3%) casos, com regressão da manifestação em 130 (89,0%) casos. O fármaco suspeito readministrado em 12 (8,2%) casos, com reaparecimento da manifestação adversa em todos os casos. Identificaram-se alternativas etiológicas em 44 (30,1%) notificações. Em 9 (6,2%) notificações a manifestação adversa foi localizada; sendo análoga a um acontecimento anterior no mesmo doente, pelo mesmo fármaco (n=5; 3,4%) ou por outro fármaco (n=8; 5,5%).

Das suspeitas de reacções adversas inesperadas, 86 (96,6%) casos apresentaram sequência temporal com a administração do fármaco suspeito, suspenso em 86 (96,6%) casos, com regressão da manifestação em 80 (89,9%) casos. O fármaco suspeito readministrado em 8 (9,0%) casos, com reaparecimento da manifestação adversa em todos os casos. Identificaram-se alternativas etiológicas em 26 (29,2%) notificações. Em 5 (5,6%) notificações a manifestação adversa foi localizada; sendo análoga a um acontecimento anterior no mesmo doente, pelo mesmo fármaco (n=2; 2,2%) ou por outro fármaco (n=11; 12,4%).

Características da suspensão*	Total de RAMs		RAMs Graves		RAMs Inesperadas	
	N (%)		N (%)		N (%)	
Tratamento específico da reacção	121	(24,0)	76	(52,1)	21	(23,6)
Suspensão de fármacos concomitantes	52	(10,4)	20	(13,7)	5	(5,6)
Substituição do medicamento suspeito	39	(7,8)	8	(5,5)	8	(8,8)
Evolução desconhecida	30	(6,0)	12	(8,2)	4	(4,4)
Ausência de suspensão	17	(3,4)	2	(1,4)	2	(2,2)
Alteração da dose diária	5	(1,0)	2	(1,4)	0	(0,0)
Total N (%)	500	(100%)	146	(100%)	89	(100%)

* Uma suspeita de reacção adversa pode combinar diversas características assinaladas.

Tabela 24 - Características da suspensão do medicamento suspeito

Na amostra total, a suspensão do fármaco suspeito foi acompanhada de tratamento corrector em 121 (24,0%) casos e foram simultaneamente suspensos os fármacos concomitantes e/ou substituído o medicamento suspeito, respectivamente, em 52 (10,4%) e 39 (7,8%) casos. Desconhece-se a evolução da manifestação em 30 (6,0%) das notificações. Não foi efectuada suspensão em 17 (3,4%) notificações, tendo ocorrido alteração da dose diária em 5 (1,0%) casos.

Recorreu-se ao tratamento específico de 76 (52,1%) das manifestações adversas graves, tendo sido suspensos os fármacos concomitantes e/ou substituído o medicamento suspeito, respectivamente, em 20 (13,7%) e 8 (5,5%) casos. Desconhece-se a evolução da manifestação em 12 (8,2%) notificações. Não foi efectuada suspensão em 2 (1,4%) notificações, tendo ocorrido alteração da dose diária em 2 (1,4%) casos.

Recorreu-se ao tratamento específico de 21 (23,6%) das manifestações adversas inesperadas, tendo sido suspensos os fármacos concomitantes e/ou substituído o medicamento suspeito, respectivamente, em 5 (5,6%) e 8 (8,8%) casos. Desconhece-se a evolução da manifestação em 4 (4,4%) notificações e não foi efectuada suspensão em 2 (2,2%) casos.

IMPUTAÇÃO DE CAUSALIDADE

As notificações estudadas foram caracterizadas de acordo com os 5 critérios maiores de imputação dos algoritmos decisionais e a existência ou não de reacção local, considerada forte evidência causal. A estratificação das diferentes combinações dos critérios imputados é apresentada nas tabelas 25,26 e 27.

Sequência Temporal	+ +	+ +	+ +												
Sugestiva	+ +	+ +	+ +												
Compatível	+ +	+ +	+ +												
Incompatível	+ +	+ +	+ +												
Incerta	+ +	+ +	+ +												
Suspensão	+ +	+ +	+ +												
Regressão	+ +	+ +	+ +												
Não Regressão	+ +	+ +	+ +												
Suspensão equívoca	+ +	+ +	+ +												
<p>Treatment corrector</p> <p>Alteração da dose diária</p> <p>Desenvolvimento de tolerância</p> <p>Evolução desconhecida</p> <p>Lesão irreversível</p> <p>Manifestação episódica</p> <p>Regressão espontânea</p> <p>Susp. concomitante de outros fármacos</p> <p>Susp. e substituição do fármaco suspeito</p>															
Não Suspensão															
Readministração		+ +													
Reaparecimento		+ +													
Ausência de Res aparecimento															
Alternativas etiológicas	+ +	+ +	+ +												
Não excluídas	+ +	+ +	+ +												
Ausentes															
Dúvidosas, desconhecidas, não interpretável															
Descartado Bibliográfica	+ +	+ +	+ +												
Descartado em RCM ou Martindale	+ +	+ +	+ +												
Não Descartado Bibliográfica	+ +	+ +	+ +												
Reacção Local		+ +													
Total N	101	47	36	27	23	21	12	12	10	10	10	8	8	7	7
(%)	20,2	9,4	7,2	5,4	4,6	4,2	2,4	2,4	2,0	2,0	2,0	1,6	1,6	1,4	1,4

Tabela 25 - Características das notificações adversas.

		TOTAL N (%)	
		494 98,8%	
		3 0,6%	
		3 0,6%	
		478 95,6%	
		457 91,4%	
		13 2,6%	
		121 24,2%	
		5 1,0%	
		30 6,0%	
		52 10,4%	
		39 7,8%	
		17	
		39 7,8%	
		1 0,2%	
		147 29,4%	
		271 54,2%	
		82 16,4%	
		411 82,2%	
		89 17,8%	
		29 5,8%	
		500	
		100%	

Sequência Temporal	+													N (%)				
Sugestiva	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	86	96,6%
Compatível																	2	2,2%
Incompatível																	1	1,1%
Incerta																		
Suspensão	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	86	96,6%
Regressão	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	80	89,9%
Não Regressão																	4	4,5%
Suspensão equívoca	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20	22,5%
Tatamento coorrector																		
Alteração da dose diária																		
Desenvolvimento de tolerância																		
Evolução desconhecida																		
Lesão irreversível																		
Manifestação episódica																		
Regressão espontânea																		
Susp. concomitante de outros fármacos																		
Susp. e substituição do fármaco suspeito																		
Não Suspensão																		
Readministração																		
Reaparecimento																		
Ausência de Reaparecimento																		
Alternativas etiológicas																		
Não excluídas																		
Ausentes																		
Duvidosas, desconhecidas, não interpretável																		
Descrição Bibliográfica																		
Descrição em RCM ou Martindale																		
Não Descrição Bibliográfica																		
Reacção Local																		
Total (n)	21	12	8	7	6	5	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	89	100%
	23,6	13,5	9,0	7,9	6,7	5,6	4,5	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	100%	

Tabela 27 - Características das notificações adversas inesperadas

Observámos uma grande variedade de combinações das eventualidades dos critérios imputados.

Na amostra total e nos sub-grupos de notificações graves ou inesperadas, foram mais frequentes, respectivamente, 101 (20,2%), 31 (21,2%) e 21 (23,6%) casos apresentando simultaneamente sequência temporal com a administração (n=494; n=145; n=86), suspensão do fármaco suspeito (n=478; n=143; n=86), regressão da manifestação adversa com a suspensão (n=457; n=130; n=80), ausência de alternativas etiológicas (n=271; n=83; n=46) e descrição bibliográfica (na amostra total e casos graves; n=411 e n=117) ou ausência de descrição bibliográfica (casos inesperados; n=89).

Os resultados da avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos, no total da amostra e nos sub-grupos de suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas, são descritos nas tabelas 28, 29 e 30.

OMS (IG)	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W
Não Classificável 34	22	12	0	2	3	6	6	3	9	1	4	2	15	1	188
Condicional 27		1				3									
Improvável 10		64	11	40	57	27	9	82	9	4					
Possível 142	233	7	27	114	82	94	223	62	1	182	206	232	57	125	136
Provável 175	206	336	87	236	316	307	262	364	307	270	241	266	208	225	113
Certo 112	39	38	374	105	38	63	0	38	30	38	19	0	220	142	38
Total (N)	500	457	500	497	496	500	500	467	429	500	470	500	500	497	475

Tabela 28 - Avaliação de causalidade obtida pela Introspecção Global (OMS) e resultante da utilização dos diferentes algoritmos. Resultados no total da amostra

OMS (IG)	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W
Não Classificável 2	4	4	0	1	1	0	1	1	3	0	3	1	7	1	66
Condicional 6		1				1									
Improvável 3		22	5	14	14	8	1	27	3	2					
Possível 38	94	2	5	26	23	31	65	13	0	53	52	62	18	44	37
Provável 54	36	94	21	70	96	90	79	109	89	78	75	83	64	64	20
Certo 43	12	12	114	25	12	16	0	12	10	12	4	0	57	35	12
Total (N)	146	134	146	146	146	146	146	135	129	146	134	146	146	146	135

Tabela 29 - Avaliação de causalidade obtida pela Introspecção Global (OMS) e resultante da utilização dos diferentes algoritmos. Resultados no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas graves

OMS (IG)	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W
Não Classificável	7		0			3									
		10		2	2		3		7	1				1	
Condicional	4		1			2									
Improvável	7	7	62	1	7	14	13	4	2	78	5	3	1	12	3
Possível	30	33	0	4	25	62	55	81	13	0	38	51	41	31	38
Provável	20	40	1	11	35	2	12	1	60	2	37	30	47	34	31
Certo	19	9	8	72	19	8	4	0	8	0	8	0	0	12	15
Total (N)	89	81	89	88	88	89	89	83	87	89	84	89	89	88	87

Tabela 30 - Avaliação de causalidade obtida pela Introspecção Global (OMS) e resultante da utilização dos diferentes algoritmos. Resultados no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas inesperadas

De acordo com a introspecção global, 112 (22%) acontecimentos adversos foram classificados como "definitivo", 175 (35%) como "provável", 142 (29%) como "possível" e 10 (2%) como "improvável". A existência de informação contraditória ou a falta de informação, conduziu à classificação de 27 (5%) casos como "condicional" e 34 (7%) casos como "não classificável".

Nos sub-grupos de acontecimentos adversos graves ou inesperados os resultados foram, respectivamente, 43 (29%) e 19 (21%) "definitivo", 54 (37%) e 20 (23%) "provável", 38 (26%) e 32 (36%) "possível", 3 (2%) e 7 (8%) "improvável", 6 (4%) e 4 (4%) "condicional" e 2 (2%) e 7 (8%) "não classificável".

Os algoritmos decisoriais apresentaram diferentes resultados, no total da amostra e nos sub-grupos considerados.

Algoritmos	Casos imputados n (%)	Informação não imputada
KL	429 (85,8%)	AE+ e NRe; SuD; STD
B	457 (91,4%)	SuD; NSu; STD
Jo	467 (93,4%)	AED; SuD; STD
Kr	470 (94,0%)	SuD
W	475 (95,0%)	DB e NAE e SuD
Em	496 (99,2%)	AED; STD
D e V	497 (99,4%)	STD
Outros	500 (100%)	-

Legenda:

Existência de Alternativa Etiológica (AE+); Alternativa Etiológica Desconhecida (AED); Alternativa Etiológica Excluída (NAE); Descrição Bibliográfica (DB); Ausência de Suspensão do medicamento suspeito (NSu); Suspensão com evolução Desconhecida (SuD); Sequência Temporal Desconhecida (STD); Ausência de Readministração do medicamento suspeito (NRe)

Tabela 31 - Capacidade de imputação dos diferentes algoritmos decisoriais, para o tipo de informação disponível

Em alguns casos a utilização dos algoritmos decisoriais não foi possível devido ao tipo de informação disponível, definindo a sua capacidade de imputação (tabela 31).

O algoritmo de Karch e Lasagna apresentou menor capacidade de imputação (85,8%), seguido dos algoritmos de Blanc (91,4%), de Jones (93,4%), de Kramer (94,0%), de Weber (95,0%), de Emanueli (99,2%), de Dangoumau e de Venulet (99,4%).

A impossibilidade de utilização dos algoritmos referidos verificou-se sobretudo em situações de desconhecimento do resultado da suspensão do medicamento suspeito, desconhecimento da existência de alternativas etiológicas e sequência temporal desconhecida. O algoritmo de Karch e Lasagna, confirmada a existência de alternativas etiológicas, faz depender a imputação do resultado da readministração do medicamento suspeito, raramente disponível.

CONSISTÊNCIA DA IMPUTAÇÃO ALGORÍTMICA

A consistência da imputação algorítmica foi analisada entre observadores e para o mesmo observador, de acordo com as características das notificações (tabelas 32 e 33)..

Notificações (n=20)	Ast	D	Em	Kr	Ki	Total
Inconsistência assinalada (n)	3	5	0	2	2	12
Inconsistência assinalada						
Aumento						
1 nível	3	4		2		9
2 níveis						
Diminuição						
1 nível		1			2	3
2 níveis						

Tabela 32 - Inconsistência na imputação algorítmica, de acordo com o observador. Resultados quantitativos (n) e qualitativos (variação da imputação do investigador relativamente à do médico especialista em medicina interna)

Total de Notificações (n=500)	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Kr	Ki	N	St	V	W	Total
Inconsistência assinalada (n)	0	3	8	5	0	1	0	0	3	2	2	2	2	0	3	31
Inconsistência assinalada																
Aumento																
1 nível		1								2	2	2	1		2	10
2 níveis				1					1							2
Diminuição																
1 nível			7	4		1							1	1		14
2 níveis		2	1						2							5

Tabela 33 - Inconsistência na imputação algorítmica, de acordo com as características das suspeitas de reacções adversas. Resultados quantitativos (n) e qualitativos (variação da imputação do investigador relativamente à reavaliação dos casos)

Os resultados da aplicação duplamente cega de 5 algoritmos decisoriais a uma amostra aleatória de 20 notificações, pelo investigador e por um médico especialista em medicina interna, concordaram em 88% dos casos. Dos restantes 12 resultados em que foi assinalada inconsistência (12%), verificou-se um aumento de um nível de causalidade na imputação do investigador relativamente à do médico especialista em medicina interna em 9 resultados e uma diminuição de um nível de causalidade em 3 resultados. Não se registou inconsistência na imputação pelo algoritmo de Emanuelli.

Na análise estratificada da avaliação de causalidade do investigador, de acordo com as características das notificações, em 31 casos os resultados diferiram da maioria em mais de um nível de causalidade. Dos 31 resultados em que foi assinalada inconsistência (0,4%), verificou-se um aumento na imputação do investigador relativamente à reavaliação dos casos, em 12 resultados (10 casos de aumento de um nível de causalidade e 2 casos de aumento de dois níveis de causalidade) e uma diminuição na imputação em 19 resultados (14 casos de diminuição de um nível de causalidade e 5 casos de diminuição de dois níveis de causalidade). Registou-se inconsistência na imputação pelos algoritmos de Blanc, Cornelli, Dangoumau, Hsu-Stoll, Karch e Lasagna, Kramer, Kitaguchi, Naranjo Stephens e Weber; que foi inferior com o algoritmo de Hsu Stoll e superior com o algoritmo de Cornelli.

A Inconsistência não parece estar associada a um tipo particular de algoritmo.

VALIDADE DA IMPUTAÇÃO ALGORÍTMICA

A concordância entre a imputação dos diferentes algoritmos e entre a imputação dos algoritmos e da introspecção global, foi avaliada de acordo com uma correspondência entre os termos utilizados pelos algoritmos seleccionados e os termos utilizados pela introspecção global, desenvolvida para o estudo (tabela 34).

	OMS	Ast	Co	B	D	Em	Hs	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W
Não Classificável			Não Relacionado	Duvidoso	Excluído	Não Relacionado	Não Relacionado	Negativo		Não Relacionado	Desconhecido				Não Relacionado	
Condicional	Lista Geral	Muito Duvidoso					Remoto		Remoto			Improvável	Duvidoso	Duvidoso		Improvável
Improvável		Possível	Coincidente	Duvidoso	Possível	Possível	Coincidente			Condicional	Remoto				Improvável	
Possível	Possível	Provável	Possível	Possível	Provável	Provável	Possível	Possível	Possível	Possível	Possível	Possível	Possível	Possível	Possível	Possível
Provável	Provável	Quase Definitivo	Provável	Provável	Quase Definitivo	Muito Provável	Provável	Provável	Provável	Provável	Provável	Provável	Provável	Provável	Provável	Provável
Certo	Certo	Risco Definitivo	Certo	Muito Provável	Definitivo	Definitivo	Causal	Muito Provável	Definitivo	Definitivo	Definitivo	Definitivo	Definitivo	Quase Certo	Definitivo	Definitivo

Tabela 34 - Correspondência entre os termos utilizados na imputação de causalidade

O acordo de resultados é apresentado nas tabelas 35, 36, 37 e 38.

Nenhum algoritmo apresentou 100% de acordo com a I.G.. O acordo médio entre a imputação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos foi de 43% (n=214), maior com o algoritmo de Kitaguchi (n=254; 51%) e menor com o algoritmo de Cornelli (n=143; 29%). Este acordo variou com os níveis de causalidade: 35% (n=39) para "definitivo"; 63% (n=110) para "provável"; 40% (n=57) para "possível" e 14% (n=10) para os níveis "improvável, condicional e não classificável", considerados equivalentes na correspondência de termos desenvolvida. O acordo foi superior para os níveis "provável" e "possível", também os mais frequentemente imputados.

Total de RAMs (n= 500)																
OMS (IG)	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média N (%)
	17	17	1	20	3	7	13	3	19	7	3	1	10	4	23	10 14%
	95	4	18	55	64	52	104	26	0	87	87	103	29	63	68	57 40%
rovável 175	95	142	18	96	141	132	122	153	135	130	144	116	75	98	57	110 63%
	31	30	106	55	30	36	0	30	24	30	15	0	91	72	30	39 35%
Total N(%)	238 48%	193 39%	143 29%	226 45%	238 48%	227 45%	239 48%	212 42%	178 36%	254 51%	219 44%	220 44%	205 41%	237 47%	178 36%	214 43%
RAMs Graves (n=146)																
	4	6	1	3	1	1	2	1	6	2	3	1	4	3	5	3 27%
	34	2	7	13	17	16	30	5	0	26	22	28	11	22	17	17 45%
54	13	43	5	29	45	43	35	44	41	37	31	31	31	31	8	31 57%
	11	11	41	19	11	14	0	11	10	11	4	0	34	25	11	14 33%
Total (%)	62 42%	62 42%	54 37%	64 44%	74 51%	74 51%	67 46%	61 42%	57 39%	76 52%	60 41%	60 41%	80 55%	81 55%	41 28%	65 44%
RAMs Inesperadas (n=89)																
	6	14	1	6	2	4	6	2	16	5	2	1	8	3	13	6 33%
	17	0	3	12	31	28	31	2	0	18	19	19	17	18	8	15 50%
	14	0	1	8	1	2	0	17	0	13	10	14	12	11	3	7 35%
	7	6	18	8	6	3	0	6	0	6	0	0	9	11	6	6 21%
Total (%)	44 49%	20 22%	23 26%	34 38%	40 45%	37 42%	37 42%	27 30%	16 18%	42 47%	31 35%	34 38%	46 52%	43 48%	30 34%	34 38%

Tabela 35 - Acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos; na amostra total, no caso de suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas. Resultados totais e por níveis de causalidade

Nos sub-grupos de acontecimentos adversos graves ou inesperados, o acordo médio foi de 44% (n=65) e 48% (n=34). Para os casos graves o acordo médio foi maior com o algoritmo de Kitaguchi (n=76; 52%) e menor com o algoritmo de Weber (n=41; 28%). Para os casos inesperados o acordo médio foi maior com o algoritmo de Stephens (n=46; 52%) e menor com o algoritmo de Karch e Lasagna (n=16; 18%).

Este acordo variou com os níveis de causalidade, respectivamente: 33% (n=14) e 21% (n=6) para "definitivo"; 57% (n=31) e 35% (n=7) para "provável"; 45% (n=17) e 50% (n=15) para "possível" e 27% (n=3) e 33% (n=6) para os níveis "improvável, condicional e não classificável". Ambos os sub-grupos apresentaram um acordo médio superior para os níveis "provável" e "possível".

Nenhum algoritmo apresentou 100% de acordo com a I.G. para nenhum nível de causalidade, na amostra total ou nos sub-grupos considerados.

	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W
Ast															
B	42														
Co	17	22													
D	52	48	29												
Em	54	68	24	53											
HS	53	67	27	50	81										
I	66	49	10	49	69	65									
Jo	57	69	24	54	79	71	55								
KL	40	80	17	43	64	60	46	65							
Ki	73	53	16	57	71	62	73	69	51						
Kr	65	46	12	51	61	54	72	57	44	76					
N	66	39	9	50	57	52	77	58	38	77	80				
St	26	40	56	47	43	50	24	43	34	35	27	24			
V	48	45	39	51	48	55	44	49	37	52	44	43	54		
W	50	41	15	35	38	34	44	37	38	54	44	41	19	32	

Acordo médio na avaliação de causalidade de cada algoritmo com os restantes (%).

Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W
51	51	23	48	58	56	53	56	47	59	52	51	37	46	37

Tabela 36 - Acordo na avaliação de causalidade obtida pelos diferentes algoritmos decisoriais (%). Resultados na amostra total.

Nenhum par de algoritmos apresentou 100% de acordo entre si e nenhuma reacção adversa foi igualmente imputada por todos os algoritmos. O acordo foi maior entre os algoritmos de Kramer e de Naranjo (80%) e entre os algoritmos de Blanc e de Karch e Lasagna (80%), e foi menor entre os algoritmos de Cornelli e Naranjo (9%).

O acordo médio de cada algoritmo com os restantes variou entre 23% (Cornelli) e 59% (Kitaguchi). Os algoritmos de Emanuelli e de Kitaguchi apresentaram maior acordo simultaneamente com a I.G. e com os restantes algoritmos e os algoritmos de Cornelli, de Stephens e de Weber apresentaram menor acordo simultaneamente com I.G. e com os restantes algoritmos.

	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W
Ast															
B	31														
Co	17	21													
D	48	50	23												
Em	47	70	22	59											
HS	47	70	27	55	86										
I	57	50	12	53	70	71									
Jo	41	79	23	55	77	74	55								
KL	28	92	18	48	67	64	48	75							
Ki	62	55	17	62	73	66	75	67	52						
Kr	53	57	12	55	64	59	76	62	55	73					
N	59	43	9	54	60	60	82	58	42	77	75				
St	26	47	49	51	53	56	34	49	44	42	34	33			
V	45	45	35	53	52	56	54	49	39	57	47	51	57		
W	43	43	15	32	29	27	36	35	40	47	45	34	20	27	

Acordo médio na avaliação de causalidade de cada algoritmo com os restantes (%).

Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W
43	54	21	50	59	58	55	57	51	59	56	53	43	47	34

Tabela 37 - Acordo na avaliação de causalidade obtida pelos diferentes algoritmos decisionais (%). Resultados no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas graves

	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W
Ast															
B	13														
Co	18	10													
D	64	16	25												
Em	46	13	15	39											
HS	49	8	11	39	81										
I	42	6	6	36	84	80									
Jo	65	19	20	55	29	26	15								
KL	7	84	1	13	4	6	8	6							
Ki	78	16	15	36	54	51	45	64	7						
Kr	57	10	7	43	55	58	56	45	6	66					
N	66	2	8	52	44	52	42	61	2	75	73				
St	67	15	20	57	42	43	44	48	15	66	56	61			
V	69	13	25	57	47	47	37	51	6	64	55	53	56		
W	35	74	12	36	28	24	22	25	70	33	21	20	31	27	

Acordo médio na avaliação de causalidade de cada algoritmo com os restantes (%).

Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W
48	21	14	41	42	41	37	38	17	48	43	44	44	43	32

Tabela 38 - Acordo na avaliação de causalidade obtida pelos diferentes algoritmos decisionais (%). Resultados no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas inesperadas

Nos sub-grupos de acontecimentos adversos graves ou inesperados (tabelas 37 e 38), nenhum par de algoritmos apresentou 100% de acordo entre si e nenhuma reação adversa foi igualmente imputada por todos os algoritmos. Nos casos graves, o acordo foi maior entre os algoritmos de Irey e de Naranjo (82%) e foi menor entre os algoritmos de Cornelli e de Naranjo (9%). Nos casos inesperados, o acordo foi maior entre os algoritmos de Blanc e de Karch e Lasagna (84%) e foi menor entre os algoritmos de Cornelli e de Karch e Lasagna (1%).

Nos casos graves, o acordo médio de cada algoritmo com os restantes variou entre 21% (Cornelli) e 59% (Emanueli e Kitaguchi). Os algoritmos de Kitaguchi e de Emanueli apresentaram maior acordo simultaneamente com a I.G. e com os restantes algoritmos e os algoritmos de Cornelli e de Weber apresentaram menor acordo simultaneamente com I.G. e com os restantes algoritmos.

Nos casos inesperados, o acordo médio de cada algoritmo com os restantes variou entre 14% (Cornelli) e 48% (Australiano e Kitaguchi). Os algoritmos Australiano e de Kitaguchi apresentaram maior acordo simultaneamente com a I.G. e com os restantes algoritmos e os algoritmos de Blanc, de Cornelli e de Karch e Lasagna apresentaram menor acordo simultaneamente com I.G. e com os restantes algoritmos.

Quando considerámos a possibilidade de interferência no acordo observado das chamadas "variáveis de confundimento", foram identificados três grupos: grupo A (notificações sem variáveis de confundimento, n=136); grupo B (notificações em que não foi possível coligir informação definitiva sobre eventuais variáveis de confundimento, n=55) e grupo C (notificações com pelo menos uma variável de confundimento, n=309) (tabelas 39 e 40 e figura 8).

No grupo A, o acordo médio entre a imputação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos foi de 51% (n=70), maior com o algoritmo de Hsu Stoll (n=79; 58%) e menor com o algoritmo de Weber (n=52; 38%). No grupo B, o acordo médio foi de 42% (n=23), maior com o algoritmo de Emanueli (n=32; 55%) e menor com o algoritmo de Cornelli (n=9; 16%).

No grupo C o acordo médio foi de 39% (n=121) maior com o algoritmo de Irey e de Kitaguchi (n=152; 49%) e menor com o algoritmo de Cornelli (n=74; 24%).

A maior diferença no acordo com a I.G., devida à presença de variáveis de confundimento, verificou-se com o algoritmo de Karch e Lasagna (55% no grupo A e 25% no grupo C). O algoritmo de Naranjo não apresentou variação no acordo com a I.G. (44%).

	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média (%)
Total de Notificações (n=500)	238	193	143	226	238	227	239	212	178	254	219	220	205	237	178	214
	48%	39%	29%	45%	48%	45%	48%	42%	36%	51%	44%	44%	41%	47%	36%	43%
Grupo A (n=136)	76	75	60	70	77	79	62	75	75	76	72	60	62	78	52	70
	56%	55%	44%	51%	57%	58%	46%	55%	55%	56%	53%	44%	46%	57%	38%	51%
Grupo B (n=55)	23	26	9	25	32	24	27	28	26	26	23	24	15	18	17	23
	42%	47%	16%	45%	58%	44%	49%	51%	47%	47%	42%	44%	27%	33%	31%	42%
Grupo C (n=309)	139	92	74	131	129	124	150	109	77	152	124	136	128	141	109	121
	45%	30%	24%	42%	42%	40%	49%	35%	25%	49%	40%	44%	41%	46%	35%	39%

Grupo A – ausência de variáveis de confundimento; Grupo B – falta de informação de confundimento; Grupo C – presença de possíveis variáveis de confundimento.

Tabela 39 - Acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, na amostra total. Resultados totais e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento

	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média (%)
RAMs Graves (n=146)	62	62	54	64	74	74	67	61	57	60	76	60	80	81	41	65
	42%	42%	37%	44%	51%	51%	46%	42%	39%	41%	52%	41%	55%	55%	28%	44%
Grupo A (n=23)	12	12	16	15	12	15	6	12	12	12	9	6	16	14	10	12
	52%	52%	70%	65%	52%	65%	26%	52%	52%	39%	26%	70%	61%	43%	52%	
Grupo B (n=6)	3	4	1	3	4	4	4	4	4	4	3	2	2	3	1	3
	50%	67%	17%	50%	67%	67%	67%	67%	67%	67%	50%	33%	33%	50%	17%	50%
Grupo C (n=117)	47	46	37	46	58	55	57	45	41	60	48	52	62	64	30	50
	40%	39%	32%	39%	50%	47%	49%	38%	35%	51%	41%	44%	53%	55%	26%	43%
RAMs Inesperadas (n=89)	44	20	23	34	40	37	37	27	16	31	42	34	46	43	30	34
	49%	22%	26%	38%	45%	42%	42%	30%	18%	35%	47%	38%	52%	48%	34%	38%
Grupo A (n=0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grupo B (n=0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grupo C (n=89)	44	20	23	34	40	37	37	27	16	31	42	34	46	43	30	34
	49%	22%	26%	38%	45%	42%	42%	30%	18%	35%	47%	38%	52%	48%	34%	38%

Grupo A – ausência de variáveis de confundimento; Grupo B – falta de informação de confundimento; Grupo C – presença de possíveis variáveis de confundimento.

Tabela 40 - Acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos, no caso de suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas. Resultados totais e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento

No subgrupo de suspeitas de reacções adversas graves, os resultados nos diferentes grupos foram, respectivamente: acordo médio de 52% (n=12), maior com os algoritmos de Cornelli e de Stephens (n=16; 70%) e menor com os algoritmos de Irey e Naranjo (n=6; 26%); acordo médio de 50% (n=3), maior com os algoritmos de Blanc, de Emanueli, de Hsu Stoll, de Irey, de Jones, de Karch e Lasagna e de Kitaguchi (n=4; 67%) e menor com os algoritmos de Cornelli e de Weber (n=1; 17%); e acordo médio de 43% (n=50), maior com o algoritmo de Venulet (n=64; 55%) e menor com o algoritmo de Weber (n=30; 26%).

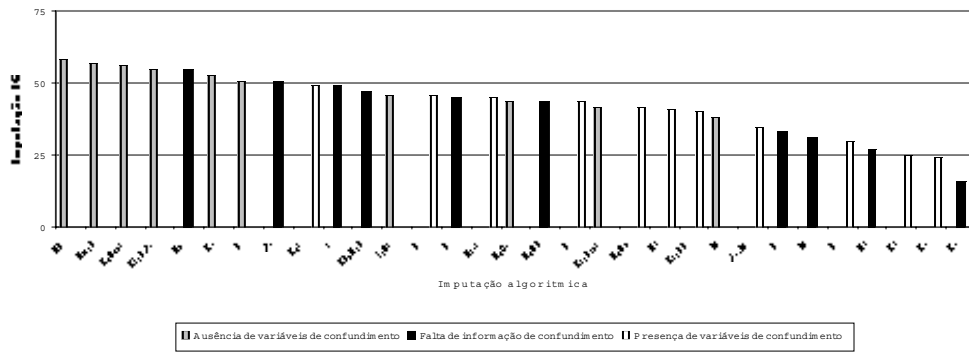


Figura 8 - Acordo entre a avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da aplicação dos algoritmos decisionais, de acordo com os diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento.

A maior diferença no acordo com a I.G., devida à presença de variáveis de confundimento, verificou-se com o algoritmo de Cornelli (70% no grupo A e 32% no grupo C) e a menor diferença foi observada com o algoritmo de Kitaguchi (52% no grupo A e 51% no grupo C).

Na amostra total e nos casos graves, o acordo médio obtido na ausência de factores de confundimento foi superior ao acordo obtido no total de notificações e nos grupos B e C.

Uma vez que a ausência de descrição bibliográfica foi considerada uma possível variável de confundimento, as suspeitas de reacções adversas inesperadas constituem o grupo C. O acordo médio foi de 38% (n=34), semelhante ao acordo médio observado no grupo C da amostra total (39%); maior com o algoritmo de Irey (n=44; 49%) e menor com o algoritmo de Karch e Lasagna (n=16; 18%).

A mesma análise foi feita de acordo com os diferentes níveis de causalidade (tabelas 41 e 42, figura 9, 10, 11).

A frequência de imputação dos diferentes níveis de causalidade, nos grupos de confundimento considerados (grupo A, grupo B e grupo C) foi, respectivamente: 44%(n=59), 7%(n=4) e 16%(n=49) para "definitivo"; 45%(n=61), 46%(n=25) e 29%(n=89) para "provável"; 10%(n=14), 29%(n=16) e 36%(n=112) para "possível" e 1%(n=2), 18%(n=10) e 19%(n=59) para "improvável, condicional e não classificável".

O acordo médio entre a imputação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos por níveis de causalidade e de

acordo com os referidos grupos de confundimento foi, respectivamente: 42%, 37% e 26% para "definitivo"; 72%, 68% e 53% para "provável"; 5%, 25% e 47% para "possível" e 4%, 6% e 15% para "improvável, condicional e não classificável".

Em todos os níveis de imputação se verificou a presença das variáveis de confundimento consideradas.

OMS (IG)	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média N(%)	
Grupo A (n = 136)																	
Não classificável																	
Condiciona	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,1 (4%)	
Improvável	2																
Possível	14	1	0	0	0	2	0	1	0	0	2	1	1	1	2	0,7 (5%)	
Provável	61	57	57	1	31	57	53	61	57	57	56	58	59	4	26	33	45,0 (72%)
Certo	59	18	18	59	39	18	26	0	18	18	18	13	0	57	50	18	25,0 (42%)
Total N(%)	76	75	60	70	77	79	62	75	75	72	76	60	62	78	52	70	51%
Grupo B (n = 55)																	
Não classificável																	
Condiciona	3	1	0	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0,6 (6%)	
Improvável	10																
Possível	16	4	0	2	6	7	1	7	3	0	5	9	13	0	0	3	4 (25%)
Provável	25	15	24	3	13	24	22	19	24	24	20	13	11	11	17	12	17,0 (68%)
Certo	4	1	1	4	4	1	1	0	1	1	1	1	0	4	1	1	2 (37%)
Total N(%)	23	26	9	25	32	24	27	28	26	23	26	24	15	18	17	23	42%
Grupo C (n = 309)																	
Não classificável																	
Condiciona	14	16	1	18	3	7	12	3	18	7	3	1	10	4	21	9 (15%)	
Improvável	59																
Possível	112	90	4	16	49	55	51	96	23	0	80	77	89	28	61	65	52,0 (47%)
Provável	89	23	61	14	52	60	57	42	72	54	54	43	46	60	55	12	47,0 (53%)
Certo	49	12	11	43	12	11	9	0	11	5	11	1	0	30	21	11	13,0 (26%)
Total N(%)	139	92	74	131	129	124	150	109	77	124	152	136	128	141	109	121	39%

Tabela 41 - Acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, de acordo com os diferentes níveis de causalidade. Resultados na amostra total e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento

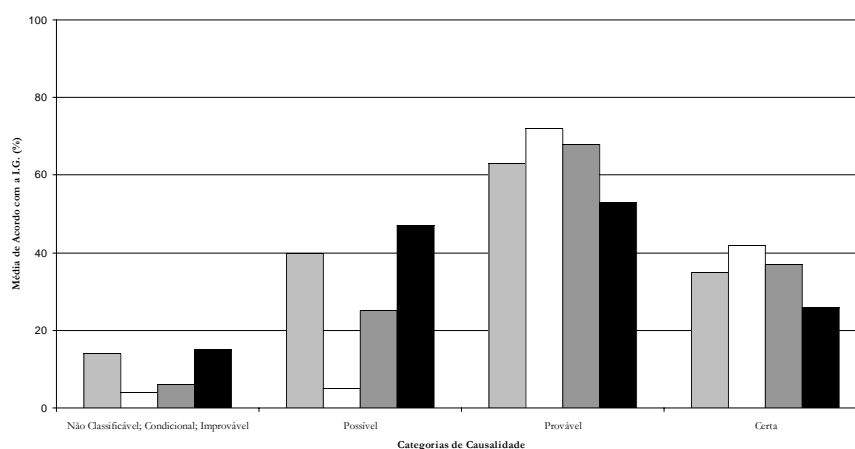


Figura 9 - Acordo médio na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, de acordo com os diferentes níveis de causalidade. Resultados na amostra total e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento.

RAMs Graves		OMS (IG)														Média N(%)	
OMS (IG)		Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	
Grupo A (n = 23)																	
Não classificável		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Condicional		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Improvável		0															
Possível		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0%)
Provável		6	6	6	0	4	6	6	6	6	6	6	6	6	0	1	4 5 (83%)
Certo		16	6	6	16	11	6	9	0	6	6	6	3	0	16	13	6 7 (44%)
Total N(%)		12	12	16	15	12	15	6	12	12	9	12	6	16	14	10	12
Total N(%)		52%	52%	70%	65%	52%	65%	26%	52%	52%	39%	52%	26%	70%	61%	43%	52%
Grupo B (n = 6)																	
Não classificável		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Condicional		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Improvável		0															
Possível		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0%)
Provável		4	3	4	0	2	4	4	4	4	4	3	2	1	3	1	3 (75%)
Certo		1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0,2 (20%)
Total N(%)		3	4	1	3	4	4	4	4	4	3	4	2	2	3	1	3
Total N(%)		50%	67%	17%	50%	67%	67%	67%	67%	67%	50%	67%	33%	33%	50%	17%	50%
Grupo C (n = 117)																	
Não classificável		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Condicional		4	6	1	3	1	1	2	1	6	2	3	1	4	3	5	3 (27%)
Improvável		11															
Possível		36	34	2	7	13	17	16	30	5	0	26	22	28	11	22	17 (47%)
Provável		44	4	33	5	23	35	33	25	34	31	27	22	25	30	27	3 24 (55%)
Certo		26	5	5	24	7	5	5	0	5	4	5	1	0	17	12	5 7 (27%)
Total N(%)		47	46	37	46	58	55	57	45	41	48	60	52	62	64	30	50
Total N(%)		40%	39%	32%	39%	50%	47%	49%	38%	35%	41%	51%	44%	53%	55%	26%	43%
RAMs Inesperadas																	
RAMs Inesperadas		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grupo A (n = 0)																	
Grupo B (n = 0)																	
Grupo C (n = 89)																	
Não classificável		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Condicional		6	14	1	6	2	4	6	2	16	5	2	1	8	3	13	6 (33%)
Improvável		18															
Possível		32	17	0	3	12	31	28	31	2	0	18	19	19	17	18	8 15 (47%)
Provável		20	14	0	1	8	1	2	0	17	0	13	10	14	12	11	3 7 (35%)
Certo		19	7	6	18	8	6	3	0	6	0	6	0	0	9	11	6 6 (32%)
Total N(%)		44	20	23	34	40	37	37	27	16	42	31	34	46	43	30	34
Total N(%)		49%	22%	26%	38%	45%	42%	42%	30%	18%	47%	35%	38%	52%	48%	34%	38%

Grupo A – ausência de variáveis de confundimento; Grupo B – falta de informação de confundimento; Grupo C – presença de possíveis variáveis de confundimento.

Tabela 42 - Acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, de acordo com os diferentes níveis de causalidade, no caso de suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas. Resultados na amostra total e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento

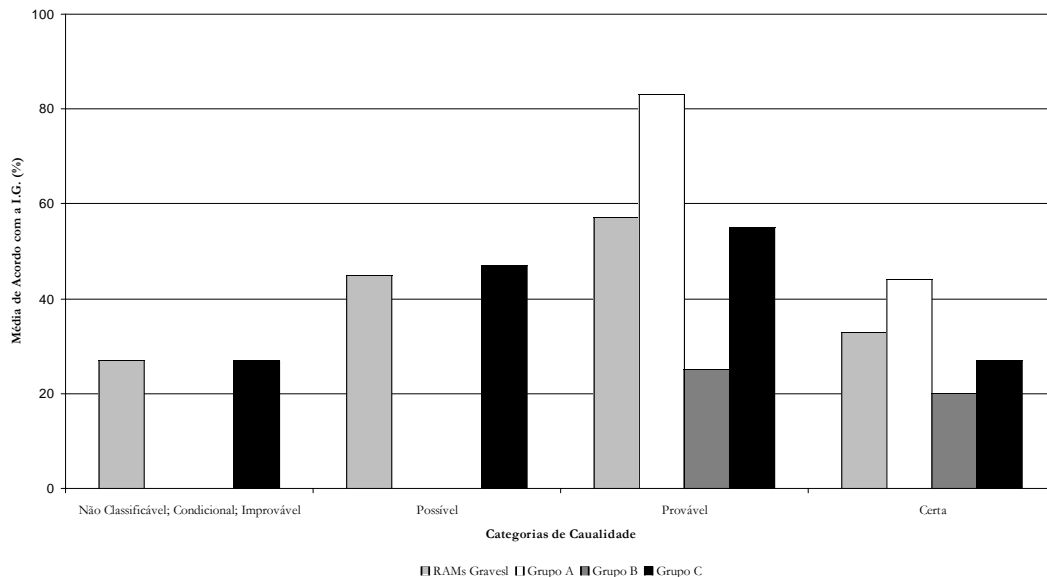


Figura 10 - Acordo médio na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, de acordo com os diferentes níveis de causalidade. Resultados no total de casos graves e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento

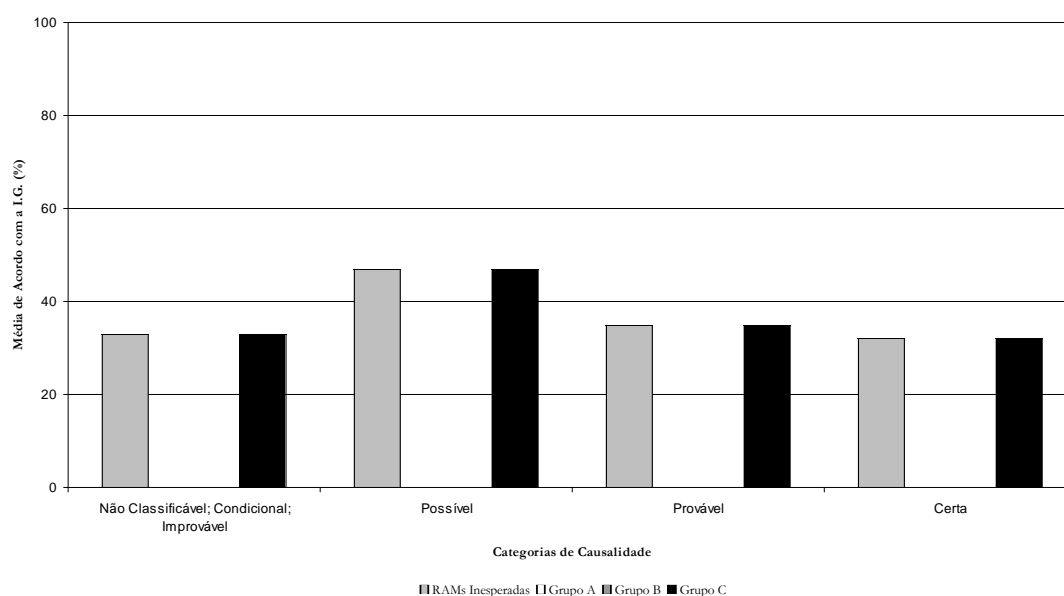


Figura 11 - Acordo médio na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos algoritmos, de acordo com os diferentes níveis de causalidade. Resultados no total de casos inesperados e em diferentes grupos de possíveis variáveis de confundimento

No subgrupo de suspeitas de reacções adversas graves, a frequência de imputação dos diferentes níveis de causalidade, nos grupos de confundimento foi, respectivamente: 70%(n=16), 17%(n=1) e 22%(n=26) para "definitivo"; 26%(n=6), 66%(n=4) e 38%(n=44) para "provável"; 4%(n=1), 17%(n=1) e 31%(n=36) para "possível" e 0%(n=0), 0%(n=0) e 9%(n=0) para "improvável, condicional e não classificável".

O acordo médio entre a imputação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos por níveis de causalidade e de acordo com os referidos grupos de confundimento foi, respectivamente: 44%, 20% e 27% para "definitivo"; 83%, 25% e 55% para "provável"; 0%, 0% e 47% para "possível" e 0%, 0% e 27% para "improvável, condicional e não classificável".

Em todos os níveis de imputação se verificou a presença das variáveis de confundimento consideradas.

Uma vez que a ausência de descrição bibliográfica foi considerada uma possível variável de confundimento, as suspeitas de reacções adversas inesperadas constituem o grupo C. A frequência de imputação por níveis de causalidade foi: 21%(n=19), para "definitivo"; 23%(n=20) para "provável"; 36%(n=32) para "possível" e 20%(n=18) para "improvável, condicional e não classificável".

O acordo médio entre a imputação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos por níveis de causalidade foi: 32%

para "definitivo"; 35% para "provável"; 47% para "possível" e 33% para "improvável, condicional e não classificável".

As variáveis que exercem confundimento na imputação de causalidade de cada algoritmo decisional foram sucessivamente identificadas (tabela 43). Cada variável foi identificada tendo em conta o grau de confundimento ($1,15 \leq RR \leq 0,85$) e os respectivos intervalos de confiança (95% IC), a proporção de alteração do acordo com a I.G. devida ao confundimento (RA%) e o efeito no acordo com a I.G. (aumento do acordo com a I.G. se $RR \leq 0,85$ e $RA\% < 0$; diminuição do acordo com a I.G. se $RR \geq 1,15$ e $RA\% > 0$).

Variáveis de confundimento	N (%)	Ast	B	Co	D	Em	HS	Jo	I	KL	KI	Kr	N	St	V	W	
Alternativa etiológica	132 (28,20%)		1,9 (1,35-2,68) 47,40%	2,23 (1,38-3,60) 55,20%		1,83 (1,32-2,53) 45,40%	2,07 (1,47-2,93) 51,70%	1,76 (1,27-2,45) 43,20%		3,06 (1,49-3,53) 67,30%				2,01 (1,31-3,08) 50,30%	1,37 (0,97-1,93) 27,00%	0,76 (0,56-1,05) -31,60%	
Tratamento simultâneo com a suspensão	115 (24,60%)	2,27 (1,45-3,56) 56,00%		1,8 (1,05-3,05) 44,40%	1,31 (0,70-1,55) 23,70%									0,78 (1,31-3,08) -26,20%		2,89 (1,41-5,96) 65,40%	
Ausência de descrição bibliográfica	80 (17,10%)	1,3 (0,86-1,97) 23,10%	8,82 (2,23-34,05) 88,70%	3,09 (1,07-8,95) 67,60%	2,09 (0,88-3,13) 52,20%	1,38 (0,94-2,03) 27,50%	1,55 (0,97-2,48) 35,50%	1,36 (0,87-2,12) 26,50%	1,25 (0,88-1,78) 20,00%	8,71 (2,23-34,05) 88,50%		1,24 (0,88-1,74) 19,40%		0,7 (0,61-1,46) -42,90%	1,59 (0,93-2,74) 37,10%	1,83 (0,88-3,89) 46,00%	
Alternativa etiológica não claramente	71 (15,20%)	1,55 (0,98-2,45) 35,50%	1,38 (0,93-2,03) 27,50%	3,71 (1,59-8,62) 73,1%	1,46 (0,71-1,87) 31,5%		1,45 (0,93-2,13) 31,0%	1,13 (0,80-1,59) 11,5%	1,19 (0,83-1,70) 16,0%	1,29 (0,78-1,57) 22,5%		1,4 (0,93-2,11) 28,6%	1,34 (1,06-3,14) 45,1%	1,82 (0,92-1,95) 23,4%			
Suspensão simultânea de fármacos	52 (11,1%)				1,33 (0,74-2,37) 24,8%							1,19 (0,85-1,71) 16,0%			1,43 (0,49-4,24) 30,1%		
Suspensão com substituição simultânea do	39 (8,30%)	1,26 (0,75-2,15) 20,60%		2,43 (0,68-8,62) 58,90%	1,25 (0,63-2,48) 20,00%										2,01 (0,87-4,65) 50,30%	2,49 (0,68-9,05) 59,80%	
Rendimentação positiva	39 (8,3%)	0,71 (0,55-0,91) -40,90%	0,67 (0,53-0,83) -49,30%	0,56 (0,42-0,75) -78,60%	0,52 (0,39-0,69) -52,30%	0,71 (0,56-0,89) -40,90%	0,7 (0,56-0,87) -42,90%	0,67 (0,53-0,83) -49,25%	3,44 (1,51-7,82) 70,90%	0,67 (0,53-0,87) -49,30%			2,72 (1,28-5,80) 63,2%	0,6 (0,45-0,80) -65,70%	0,82 (0,61-1,08) -22,00%	0,51 (0,37-0,70) -56,10%	
Desconhecimento da evolução com a suspensão do	30 (6,40%)	1,26 (0,60-2,25) 20,6%	*		1,33 (0,51-3,43) 24,8%		2,32 (0,64-2,42) 56,9%	*	1,29 (0,69-2,43) 22,5%				1,34 (0,88-2,11) 25,4%		2,29 (0,42-12,60) 56,3%	*	
Sequência temporal muito	30 (6,40%)			*	*												
Reação Local	29 (6,20%)	3,35 (0,94-11,99) 99,90%	2,43 (1,11-5,32) 58,90%	0,53 (0,39-0,73) -88,70%	0,55 (0,36-0,81) -81,80%	2,72 (1,23-6,01) 63,20%	3,49 (1,41-8,62) 71,40%	2,65 (1,20-5,80) 62,30%	2,66 (1,20-5,92) 62,40%	2,65 (1,20-5,86) 62,30%	2,7 (1,30-5,59) 63,00%	2,91 (1,18-7,17) 63,60%	2,89 (1,06-5,37) 63,40%	0,57 (0,42-0,78) 75,40%	0,77 (0,62-1,20) -29,90%	*	
Ausência de suspensão	4 (0,92%)			*												*	

Os resultados identificam as variáveis que exercem confundimento na avaliação de causalidade de cada algoritmo decisional na amostra de 468 notificações estudadas.

$1,15 \leq RR \leq 0,85$ (95% IC) e $n > 4$ e a proporção de diminuição do acordo com a I.G. pelo confundimento identificado

Tabela 43 - Variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisional

Foram estudadas 468 notificações. As variáveis de confundimento identificadas foram a existência de alternativas etiológicas (n=132; 28,2%), o tratamento simultâneo com a suspensão (n=115; 24,6%), a ausência de descrição bibliográfica (n=80; 17,1%), casos de alternativas etiológicas não claramente estabelecidas (n=82; 15,2%), suspensão simultânea de medicamentos concomitantes (n=52; 11,1%), suspensão com substituição do medicamento suspeito (n=39; 8,3%), readministração positiva (n=39; 8,3%), desconhecimento da evolução com a suspensão do medicamento suspeito (n=30; 6,4%), sequência temporal muito sugestiva (n=30; 6,4%), reacção local (n=29; 6,2%) e ausência de suspensão do medicamento suspeito (n=4; 0,9%).

O número e o tipo de variáveis de confundimento variam para cada algoritmo, o grau e extensão com que afectam o acordo com a I.G., também.

O risco relativo não foi definido para as situações em que não foi observado nenhum caso de acordo com a I.G. ($RR = \text{Acordo Esperado} / 0$). Nestes casos foi no entanto identificado confundimento por existir uma desproporção entre o acordo esperado (>0) e o acordo observado.

O maior grau de confundimento ($RR=8,82$ e $RR=8,71$; 95% I.C) verificou-se na ausência de descrição bibliográfica com os algoritmos de Blanc e de Karch e Lasagna, respectivamente. A fracção etiológica de risco desta variável é também elevada ($RA%=88,7\%$ e $RA%=88,5\%$). A existência de uma alternativa etiológica exerce confundimento na imputação de causalidade pelos os algoritmos de Blanc, de Cornelli, de Emanuelli, de Hsu Stoll, de Jones, de Karch e Lasagna, de Stephens, de Venulet e de Weber, com uma fracção etiológica de risco da ordem dos 50%, relevante face à frequência relativa desta variável (28,2%). O tratamento simultâneo com a suspensão do fármaco suspeito diminuindo o acordo com a I.G. para os algoritmos Australiano, de Cornelli, de Dangoumau e de Weber. Uma readministração positiva diminui o acordo com a I.G. para os algoritmos de Irey e de Naranjo. O desconhecimento da evolução da manifestação com a suspensão do fármaco suspeito exerce confundimento na imputação de causalidade por todos os algoritmos, com excepção dos algoritmos de Cornelli, de Kitaguchi e de Stephens. Uma reacção local exerce confundimento na imputação de causalidade por todos os algoritmos decisionais, diminuindo o acordo com a I.G. para todos os algoritmos, com excepção dos algoritmos de Cornelli, de Dangoumau, de Stephens e de Venulet. A ausência de suspensão do fármaco suspeito exerce confundimento na imputação de causalidade pelos algoritmos de Cornelli e de Weber.

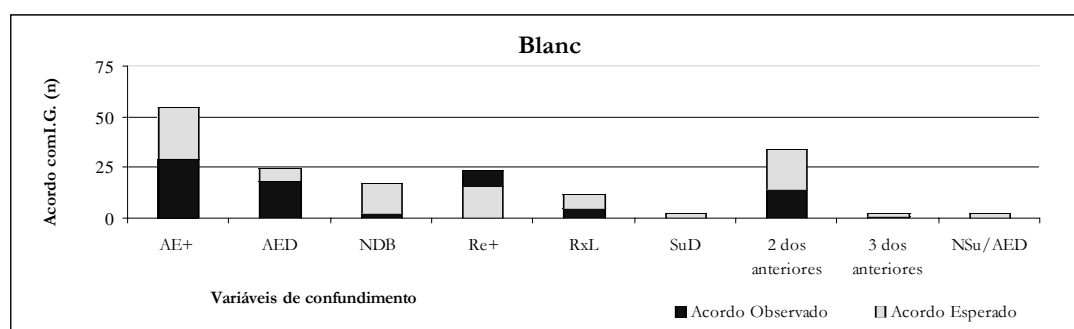
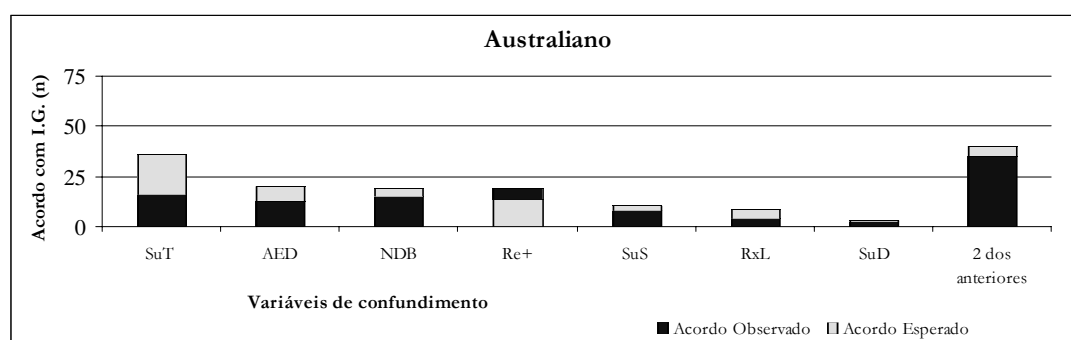
A imputação de causalidade pelo algoritmo de Kitaguchi é a que sofre interferência de menor número de variáveis estudadas, apenas uma readministração positiva e reacção local exercem confundimento no acordo com a IG.

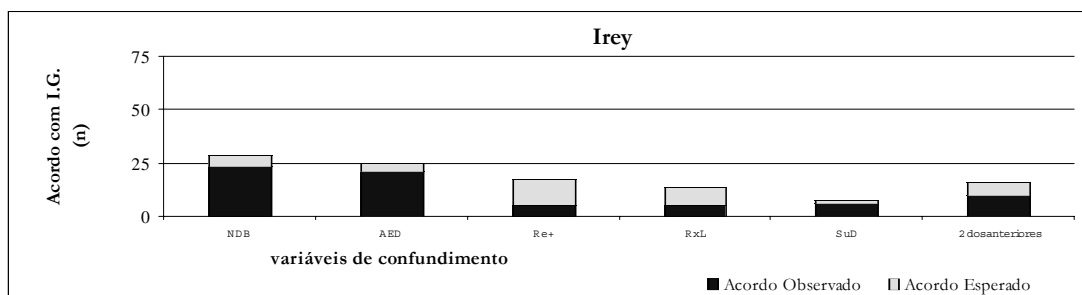
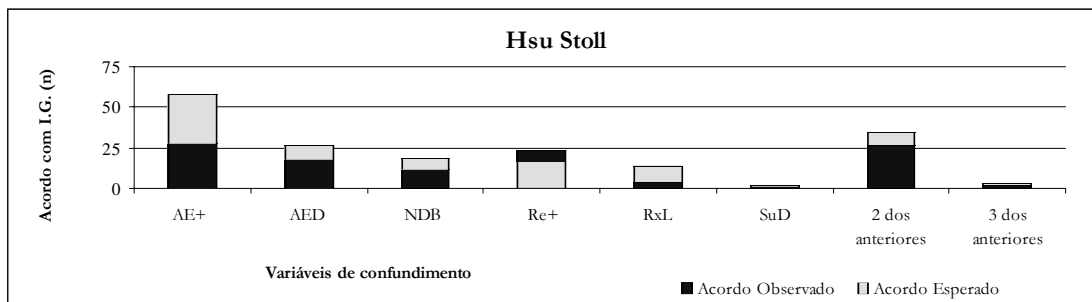
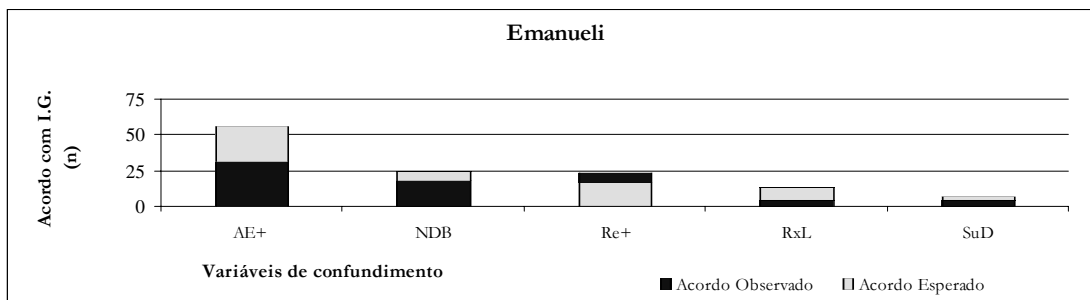
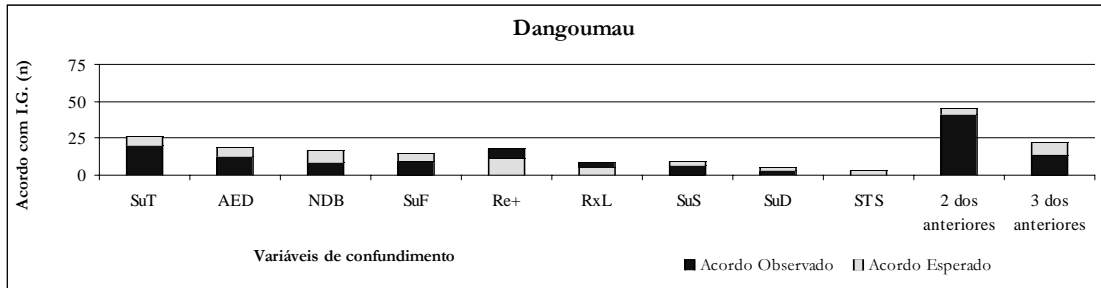
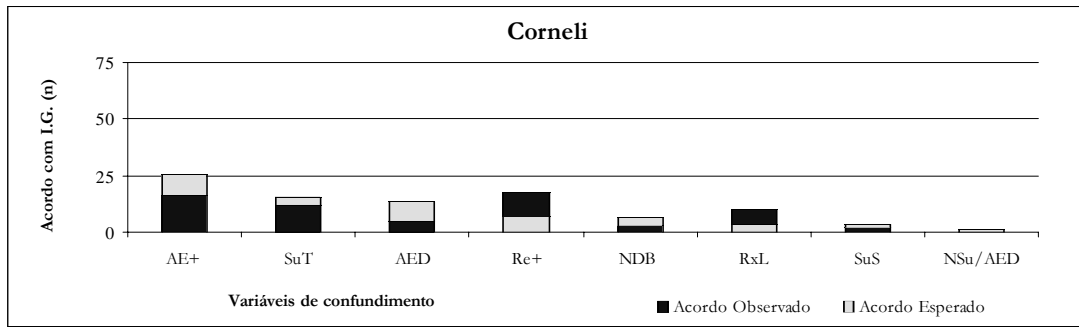
Para cada algoritmo, a combinação de duas ou três das diferentes variáveis de confundimento registada para algumas notificações; pode aumentar, diminuir ou anular o confundimento exercido individualmente (Figuras 12 a 26).

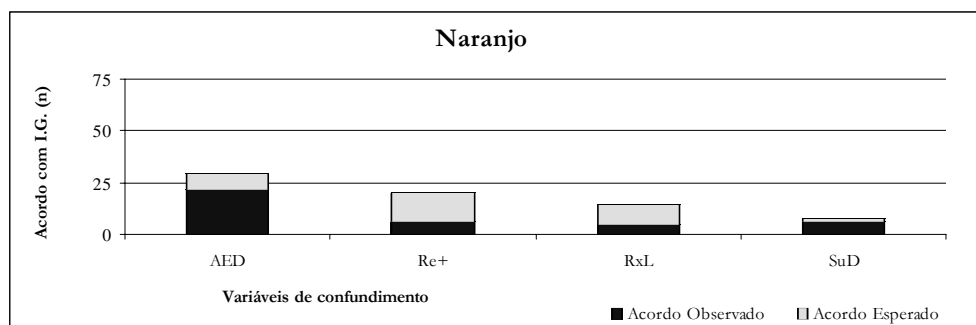
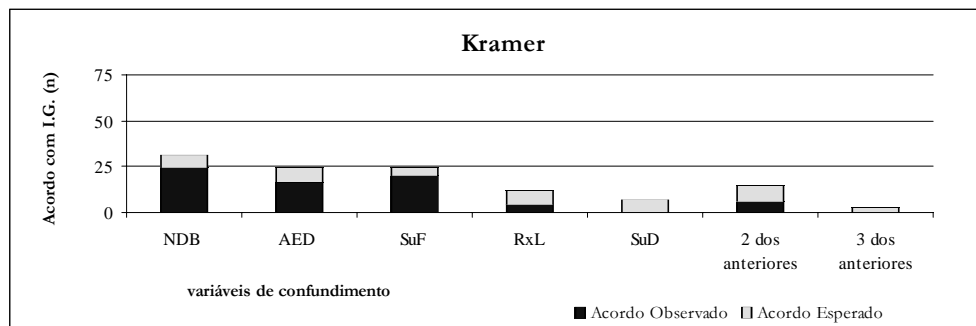
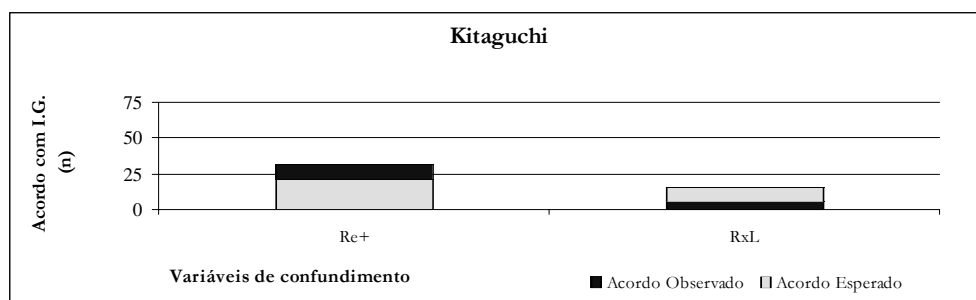
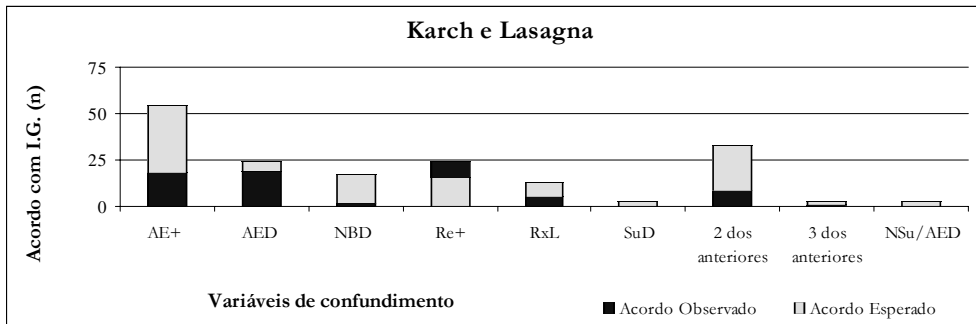
Figura 12 a 26 - Comparação do acordo esperado entre a I.G. a utilização dos diferentes algoritmos, com o acordo observado nos casos de combinação de duas ou três das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo.

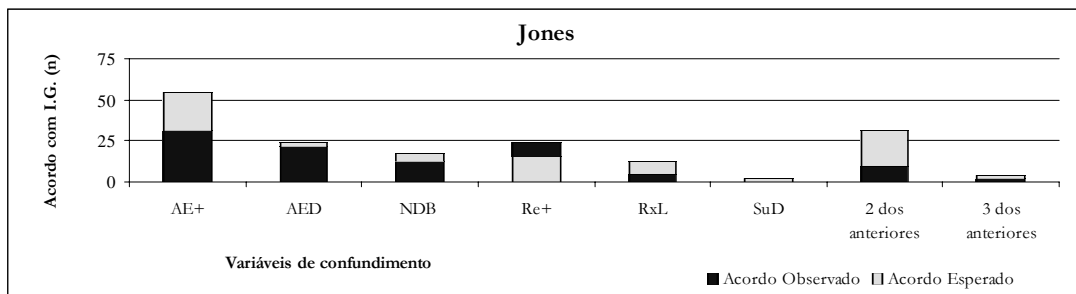
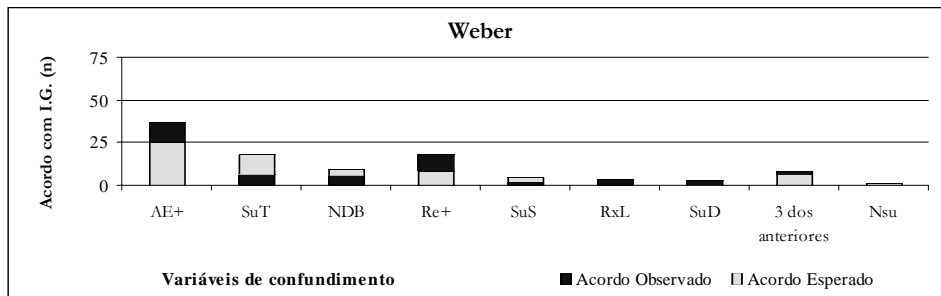
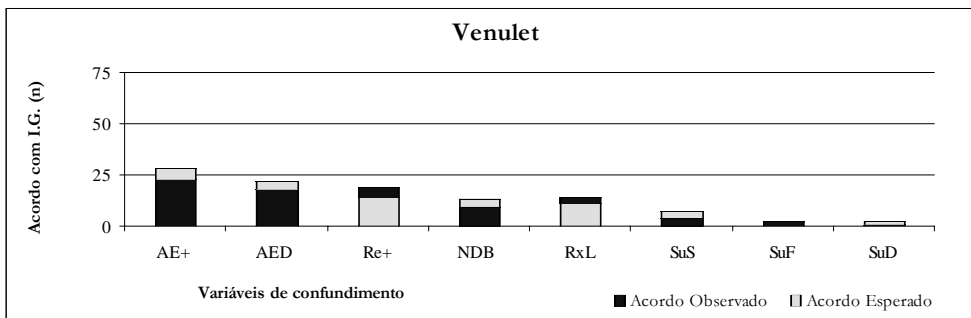
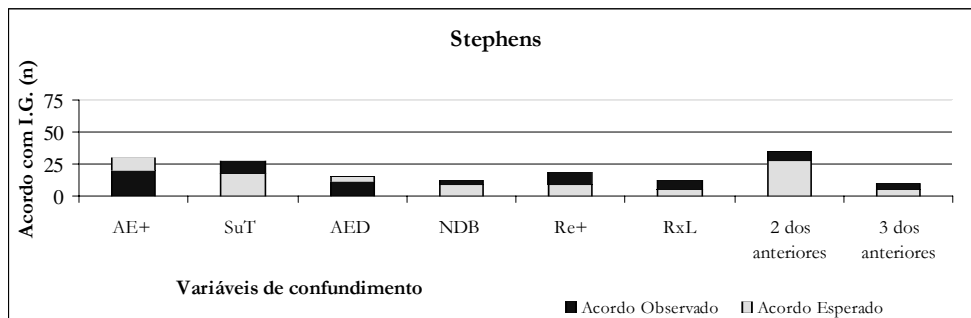
Legenda

Alternativa etiológica	AE+
Suspensão com tratamento simultâneo	SuT
Não descrito em bibliografia	NDB
Alternativa etiológica não claramente estabelecida	AED
Suspensão simultânea de fármacos concomitantes	SuF
Suspensão com evolução desconhecida	SuD
Suspensão com substituição simultânea do fármaco suspeito	SuS
Readministração positiva	Re+
Sequência temporal muito sugestiva	STS
Reacção Local	RxL
Ausência de suspensão	NSu









	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média (%)
Total de Notificações (n=468)	221	184	140	209	226	212	220	200	169	242	209	209	190	227	162	201
Acordo N (%)	47%	39%	30%	45%	48%	45%	47%	43%	36%	52%	45%	45%	41%	49%	35%	43%
Acordo esperado na ausência de interferência (%)	55%	54%	32%	53%	55%	58%	55%	55%	55%	52%	55%	52%	35%	51%	35%	50%
Variáveis de Confundimento N (%)	271	303	243	322	209	299	195	299	303	68	214	134	347	193	235	242
N (%)	58%	65%	52%	69%	45%	64%	42%	64%	65%	15%	46%	29%	74%	41%	50%	52%
Varição do acordo (%)	-8%	-15%	-2%	-8%	-7%	-13%	-8%	-12%	-19%	-0,10%	-10%	-7%	6%	-2%	-0,20%	-7%

Tabela 44 - Variação no acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos decisoriais, por interferência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo. Resultados no total da amostra

	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média (%)
RAMs Graves (n=137)	57	57	52	61	71	71	62	58	52	73	54	56	80	76	37	61
Acordo N(%)	42%	42%	38%	45%	52%	52%	45%	42%	38%	53%	39%	41%	58%	55%	27%	45%
Acordo esperado na ausência de interferência (%)	57%	56%	40%	58%	68%	59%	53%	56%	55%	54%	49%	51%	38%	51%	35%	52%
Variáveis de Confundimento N (%)	101	84	68	121	63	87	49	87	83	21	67	36	120	51	77	74
N (%)	74%	61%	50%	88%	46%	64%	36%	64%	61%	15%	49%	26%	88%	37%	56%	54%
Varição do acordo (%)	-15%	-14%	2%	-13%	-16%	-7%	-8%	-14%	-17%	-0,50%	-10%	-10%	17%	4%	-8%	-7%
RAMs Inesperadas (n=80)	39	17	22	30	37	33	31	24	12	38	29	32	41	41	26	30
Acordo N(%)	49%	21%	28%	38%	46%	41%	39%	30%	15%	48%	36%	40%	51%	51%	33%	38%
Acordo esperado na ausência de interferência (%)	56%	54%	33%	54%	55%	57%	53%	65%	55%	49%	53%	48%	35%	56%	37%	51%
Variáveis de Confundimento N (%)	69	80	21	80	44	80	76	80	80	12	80	21	80	25	42	58
N (%)	86%	100%	26%	100%	55%	100%	95%	100%	100%	15%	100%	26%	100%	31%	53%	73%
Varição do acordo (%)	-7%	-33%	-5%	-16%	-9%	-16%	-14%	-35%	-39%	-0,90%	-17%	-8%	16%	-5%	-4%	-13%

Tabela 45 - Variação no acordo na avaliação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos decisoriais, por interferência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo. Resultados para as suspeitas de reacções graves e inesperadas

Para cada algoritmo, determinou-se o acordo com a avaliação de causalidade obtida pela I.G., ajustado para o confundimento identificado, no total da amostra e nos sub-grupos de notificações graves ou inesperadas (tabelas 44 e 45).

O acordo médio entre a imputação de causalidade obtida pela I.G. e resultante da utilização dos diferentes algoritmos para as 468 notificações analisadas, foi de 43% (n=201), maior com o algoritmo de Kitaguchi (n=242; 52%) e menor com o algoritmo de Cornelli (n=140; 30%).

Este acordo diminuiu em média 7% com a interferência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo (n=242; média 52%); esperando-se um acordo médio de 50%, na ausência de confundimento. O algoritmo de Stephens foi o único em que o acordo com a I.G. aumentou (6%) com a interferência das variáveis de confundimento identificadas.

Nos sub-grupos de acontecimentos adversos graves ou inesperados, o acordo médio para as 137 e 80 notificações, respectivamente analisadas, foi de 45% (n=61) e 38% (n=30). Para os casos graves o acordo médio foi maior com o algoritmo de Stephens e de Venulet (n=80; 58%) e menor com o algoritmo de Weber (n=37; 27%). Para os casos inesperados o acordo médio foi maior com os algoritmos de Stephens e de Venulet (n=41; 51%) e menor com o algoritmo de Karch e Lasagna (n=12; 15%).

Este acordo diminuiu em média 7% para os casos graves e 13% para os casos inesperados com a interferência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo (n=74; média 54% e n=58; média 73%); esperando-se um acordo médio de 52% e 51%, na ausência de confundimento.

Nos casos graves, o acordo entre a I.G. e os algoritmos de Cornelli, de Stephens e de Venulet, aumentou 2%; 17% e 4% com a interferência das variáveis de confundimento identificadas. Nos casos inesperados, o algoritmo de Stephens foi o único em que o acordo com a I.G. aumentou (16%) com a interferência das variáveis de confundimento identificadas.

Na amostra de notificações analisámos ainda os principais critérios de causalidade imputados pelos algoritmos decisoriais, de acordo com os diferentes níveis de causalidade (tabela 46).

Verificámos que as variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo (e diversas combinações) constituem eventualidades dos critérios avaliados e estão associadas a diferentes níveis de imputação, que justificam o confundimento exercido no acordo com a I.G.

Critérios imputados	Australiano				Blanc				Cornelli				Dangouman				Emanueli				Hsu Stoll			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Sequência Temporal																								
Sugestiva	x																							
Computável		+				+																		
Incompatível			+																					
Incerta				+			x																	
Suspensão																								
Regressão		+																						
Não Regressão				+			+																	
Suspensão equívoca					x																			
Tatamento conector					x																			
Evolução desconhecida					x																			
Alteração da dose diária					x																			
Não Suspensão					x																			
Readministração																								
Reparacimento																								
Ausência de Reparcimento																								
Alternativas etiológicas																								
Não exibidas																								
Ausentes		+																						
Duvidosas, desconhecidas, não interpretável																								
Alternativa Etiológica com menor probabilidade																								
Alternativa Etiológica com maior probabilidade																								
Condição única																								
Medicamentos																								
Terapêuticas não farmacológicas																								
Patologia concomitante ou nova patologia																								
Descrição Bibliográfica																								
Descrição em RCM ou Martindale																								
Não Descrição Bibliográfica																								
Dose Correcta																								
Reacção Local		+																						

"+" Critérios imputados em conjunto (podem verificar-se diferentes combinações, não contraditórias, das variáveis do mesmo critério).

"x" Critérios mutuamente exclusivos

Tabela 46 - Principais critérios de causalidade imputados pelos algoritmos decisoriais, de acordo com os diferentes níveis de causalidade

Critérios imputados	Irey				Jones				Karch Lasagna				Kramer				Kitaguchi				Naranjo				Weber							
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3				
	Sequência Temporal																															
Sugestiva																																
Compatível																																
Incompatível																																
Incerta																																
Suspensão																																
Regressão																																
Não Regressão																																
Suspensão equívoca																																
Tentamento corrector																																
Evolução desconhecida																																
Alteração da dose clínica																																
Não Suspensão																																
Readministração																																
Reaparecimento																																
Ausência de Resaparecimento																																
Alternativas etiológicas																																
Não excluídas																																
Ausentes																																
Duvidosas, desconhecidas, não interpretável																																
Alternativa Etiológica com menor																																
Alternativa Etiológica com maior																																
Condição clínica																																
Medicamentos																																
Terapêuticas não farmacológicas																																
Patologia concomitante ou nova patologia																																
Descrição Bibliográfica																																
Descrição em RCM ou Martindale																																
Não Descrição Bibliográfica																																
Dose Correcta																																
Reação Local																																

"+" Critérios imputados em conjunto (podem verificar-se diferentes combinações, não contraditórias, das variáveis do mesmo critério).

"x" Critérios mutuamente exclusivos

Tabela 46 - Principais critérios de causalidade imputados pelos algoritmos decisionais, de acordo com os diferentes níveis de causalidade (cont.)

Esta análise não foi efectuada para os algoritmos de Stephens e de Venulet, porque a elevada hierarquia de eventualidades dos critérios imputados possibilita um número de combinações excessivamente elevado, limitando uma análise comparativa conclusiva.

Não foi possível identificar as variáveis que exercem confundimento na imputação de causalidade de cada algoritmo, associadas aos diferentes níveis de imputação; porque o reduzido tamanho de cada estrato, aumenta o número de casos sem resultados num dos grupos comparados (acordo com a I.G. e desacordo com a I.G.).

Do mesmo modo, não foi estudado o acordo com a avaliação de causalidade obtida pela I.G., ajustado para o confundimento identificado, por níveis de imputação.

A validade da imputação algorítmica foi ainda estudada em termos da sua sensibilidade, especificidade e valores predictivos, por comparação com os resultados da imputação de causalidade obtidos pela introspecção global. O grau de precisão é expresso em intervalos de confiança (95% IC).

Analisou-se a variação destes parâmetros de acordo com a presença ou ausência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisio-
nal, no total da amostra e nos sub-grupos de notificações graves e inesperadas (tabelas 47, 48 e 49). O melhor resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo

	%	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média	
Total de Notificações (n=468)	N	99,8	80,8	100	95,9	99,7	100	100	95,1	73,1	99,8	95,6	100	99	100	57,3	93%	
	Se	(98,4-100)	(76,6-84,4)	(98,8-100)	(93,3-97,5)	(98,4-100)	(98,8-100)	(98,8-100)	(92,5-96,9)	(68,4-77,2)	(98,4-100)	(93,1-97,3)	(98,8-100)	(97,4-99,7)	(98,8-100)	(52,3-62,1)		
	Vpp	89,2	90,2	88	89,6	88	88	88,6	89,3	92,6	88,4	89,1	88	88,3	88,2	85,5	85,5	89%
	Sp	(85,9-91,8)	(86,6-93,0)	(84,7-90,8)	(86,2-92,2)	(84,6-90,7)	(84,7-90,8)	(85,3-91,3)	(85,9-92,0)	(89,1-95,1)	(85,0-91,1)	(85,8-91,8)	(84,7-90,8)	(84,9-91,0)	(84,9-90,9)	(80,3-89,3)		
	Vpn	10,7	19,6	0	17,9	0	0	5,4	0	21,4	3,6	0	0	3,6	1,8	23,2	7%	
Ausência de Confundimento	N	85,7	15,9	0	37	0	0	100	0	14,8	66,7	0	0	33,3	100	7,5	31%	
	Se	(42,0-99,2)	(13,1-29,7)	*	(20,1-57,5)	*	*	(31,0-100)	*	(8,4-30,3)	(12,5-98,2)	*	*	(6,0-75,9)	(5,5-100)	(6,7-28,5)		
	Vpp	197	165	225	146	259	169	273	169	165	400	254	334	121	275	233	22%	
	(%)	42%	35%	48%	31%	55%	36%	58%	36%	35%	85%	54%	71%	26%	59%	50%	48%	
	Vpn	100	99,4	100	96,1	100	100	100	100	99,4	99,7	100	100	100	100	59,2	97%	
Variáveis de Confundimento	N	91,2	97	90,2	91,6	89,5	96,5	90,4	96,4	97,5	86,6	93,7	88,3	97,5	86,9	85,3	92%	
	Se	(86,3-94,7)	(92,7-98,9)	(84,9-93,3)	(85,7-94,1)	(85,9-93,5)	(92,1-98,5)	(88,5-94,3)	(92,1-98,5)	(93,4-99,2)	(82,8-89,8)	(89,8-96,2)	(84,9-92,0)	(92,4-99,4)	(82,1-90,5)	(78,3-90,5)		
	Vpp	15	0	0	25	0	0	7,1	0	0	3,6	0	0	0	2,7	22,2	5%	
	Sp	(0,3-29,4)	(0-53,7)	(0,0-27,8)	(9,8-44,1)	(0,0-26,6)	(0,0-48,3)	(0,2-26,6)	(0,0-48,3)	(0,0-60,4)	(0,6-13,6)	(0,0-24,1)	(0,0-21,7)	(0,0-69,0)	(0,1-15,8)	(7,3-40,0)		
	Vpn	100	0	0	42,9	0	0	100	0	0	66,7	0	0	0	100	7,5	28%	
Total de Notificações (n=468)	N	271	303	243	322	209	299	195	299	303	68	214	134	347	193	235	242	
	(%)	58%	65%	52%	69%	45%	64%	42%	64%	65%	15%	46%	29%	74%	41%	50%	52%	
	Se	99,6	69	100	95,7	100	100	100	92	56,3	100	89,7	100	98,6	100	55,3	90%	
	Vpp	(97,3-100)	(62,9-74,6)	(97,8-100)	(91,8-97,9)	(97,4-100)	(98,1-100)	(97,2-100)	(87,7-94,9)	(50,0-62,5)	(93,2-100)	(83,9-93,6)	(96,0-100)	(96,3-99,6)	(97,8-100)	(48,0-62,0)		
	Vpn	87,6	84,9	86	87,7	86,1	83,3	86,1	84,8	87,7	98,5	83	87,3	85	90,2	85,7	87%	
Variáveis de Confundimento	N	8,3	21,6	0	12,5	0	0	3,6	0	23,5	0	0	0	3,8	0	24,1	6%	
	Se	(4,9-28,9)	(16,2-43,9)	(0,0-13,0)	(4,4-31,6)	(0,0-13,7)	(0,0-8,9)	(1,2-23,5)	(0,0-21,2)	(11,2-33,5)	(0,0-94,5)	(0,0-21,9)	(0,0-20,9)	(0,7-14,1)	(0,0-20,9)	(20,5-56,1)		
	Vpp	75	16,2	0	30,8	0	0	100	0	15	0	0	0	33,3	0	7,5	19%	
	Sp	(36,5-99,1)	(13,2-30,0)	*	(10,4-61,1)	*	*	(19,8-100)	*	(7,6-19,9)	*	*	*	(6,0-75,9)	*	(5,7-18,7)		
	Vpn																	

* Não é possível determinar os intervalos de confiança porque todas as notificações adversas foram consideradas "reações adversas" pelo algoritmo.

Tabela 47 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos diferentes algoritmos decisio-
nais (95% Intervalos de Confiança). Resultados no total da amostra e de acordo com a
ausência e presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo.

positivo e especificidade/valor predictivo negativo foi estabelecido para os casos em que se verifica simultaneamente uma sensibilidade e especificidade superiores à média na amostra total e valores predictivos elevados.

Os algoritmos apresentaram elevada sensibilidade (média 93%; valor predictivo positivo de 89%) e pequena especificidade (média 7%; valor predictivo negativo de 31%).

A sensibilidade foi superior à média com os algoritmos Australiano, Cornelli, Dangoumau, Emanuelli, Hsu Stoll, Irey, Jones, Kitaguchi, Kramer, Naranjo, Stephens e Venulet (valores predictivos positivos superiores a 88,0%) e foi menor com o algoritmo de Weber (57,3%; valor predictivo positivo de 85,5%). A especificidade foi superior à média com os algoritmos Australiano, Blanc, Dangoumau, Karch e Lasagna e Weber (valores predictivos negativos de 85,7%; 15,9%; 37,0%; 14,8% e 7,5%) e foi menor com os algoritmos de Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Jones, Kramer e Naranjo (0,0%; valor predictivo negativo de 0,0%). O melhor resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo foi obtido com o algoritmo Australiano (99,8% / 89,2% e 10,7% / 85,7%) e de Dangoumau (95,9% / 89,6% e 17,9% / 37,0%).

Na ausência de variáveis de confundimento, a sensibilidade média foi mais elevada (97%; valor predictivo positivo de 92%); maior com os algoritmos Australiano, Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Irey, Jones, Kramer, Naranjo, Stephens e Venulet (100%; valores predictivos positivos de 91,2%; 90,2%; 89,5%; 96,5%; 90,4%; 96,4%; 93,7%; 88,3%; 97,5% e 86,9%) e menor com o algoritmo de Weber (59,2%; valor predictivo positivo de 85,3%). A sensibilidade foi superior à média no total da amostra, com todos os algoritmos, excepto o algoritmo de Weber.

A especificidade média diminuiu (5%; valor predictivo negativo de 28%); foi maior com o algoritmo de Dangoumau (25,0%; valor predictivo negativo de 42,9%) e menor com os algoritmos de Blanc, Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Jones, Karch e Lasagna, Kramer, Naranjo e Stephens (0,0%; valor predictivo negativo de 0,0%). A especificidade foi superior à média no total da amostra, com os algoritmos Australiano, Dangoumau, Irey e Weber. O melhor resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo foi obtido com o algoritmo Australiano (100% / 91,2% e 15,0% / 100%) e de Dangoumau (96,1% / 91,6% e 25,0% / 42,9%).

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisional, a sensibilidade média diminuiu (90%; valor predictivo positivo de 87%); foi maior com os algoritmos de Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Irey, Kitaguchi, Naranjo e Venulet (100%; valores predictivos positivos de 86,0%;

86,1%; 83,3%; 86,1%; 98,5%; 87,3% e 90,2%) e menor com o algoritmo de Weber (55,3%; valor predictivo positivo de 85,7%). A sensibilidade foi superior à média no total da amostra, com todos os algoritmos, excepto os algoritmos de Blanc, Jones, Karch e Lasagna, Kramer e Weber.

A especificidade média diminuiu (média 6%; valor predictivo negativo de 19%); foi maior com o algoritmo de Weber (24,1%; valor predictivo negativo de 7,5%) e menor com os algoritmos de Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Jones, Kitaguchi, Kramer, Naranjo e Venulet (0,0%; valor predictivo negativo de 0,0%). A especificidade foi superior à média no total da amostra, com os algoritmos Australiano, Blanc, Dangoumau, Karch e Lasagna e Weber. O melhor resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo foi obtido com o algoritmo Australiano (99,6% / 87,6% e 8,3% / 75,0%) e de Dangoumau (95,7% / 87,7% e 12,5% / 30,8%).

	%	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Notificações Graves (n=137)	N	100	77,5	100	93	100	100	100	93	71,3	100	93	100	97,7	100	48,1	92%
	Se	(96,4-100)	(69,2-84,2)	(96,4-100)	(86,8-96,6)	(96,4-100)	(96,4-100)	(96,4-100)	(86,8-96,6)	(62,6-78,8)	(96,4-100)	(86,8-96,6)	(96,4-100)	(92,8-99,4)	(96,4-100)	(39,2-57,0)	
	Vpp	94,2	96,2	94,2	94,5	94,2	94,2	94,2	94,5	95,8	94,2	94,5	94,2	94,7	94,2	92,5	94%
	Ypp	(88,4-97,3)	(89,9-98,8)	(88,4-97,3)	(88,6-97,6)	(88,4-97,3)	(88,4-97,3)	(88,4-97,3)	(88,6-97,6)	(89,1-98,7)	(88,4-97,3)	(88,6-97,6)	(88,4-97,3)	(89,1-97,7)	(88,4-97,3)	(87,7-97,2)	
	Sp	0	37,5	0	12,5	0	0	0	0	37,5	0	0	0	12,5	0	25	8%
Ausência de Confundimento	N	36	53	69	16	74	59	88	50	54	116	84	101	17	92	60	65
	(%)	26%	39%	50%	12%	54%	43%	64%	36%	39%	85%	61%	74%	12%	67%	44%	47%
	Se	**	**	(92,9-100)	(88,3-100)	(93,7-100)	**	(94,0-100)	**	**	(95,7-100)	**	(95,1-100)	**	(94,3-100)	(48,6-73,1)	97%
	Vpp	100	100	94,1	94,9	97,3	100	95	100	100	93,1	100	93,1	100	92	90,9	97%
	Sp	**	**	(84,9-98,1)	(81,4-99,1)	(89,7-99,5)	**	(87,0-98,4)	**	**	(86,4-96,8)	**	(85,8-96,9)	**	(83,6-96,4)	(77,4-97,0)	
Variáveis de Confundimento	N	101	84	68	121	63	87	49	87	83	21	67	36	120	51	77	74
	(%)	74%	61%	50%	88%	46%	64%	36%	64%	61%	15%	49%	26%	88%	37%	56%	54%
	Se	100	63,3	100	90,2	100	100	100	88,6	53,2	100	85	100	97,3	100	34,4	87%
	Vpp	92,3	92,6	94,2	94,3	90,5	90,8	93	90,9	91,3	100	88	97,2	93,9	98	95,7	94%
	Sp	0	37,5	0	16,7	0	0	0	0	37,5	0	0	0	12,5	0	50	10%

* Não é possível determinar os intervalos de confiança porque todas as notificações adversas foram consideradas "reações adversas" pelo algoritmo. ** Não é possível determinar os intervalos de confiança porque todas as notificações adversas foram consideradas "reações adversas" simultaneamente pela I.G. e pelo algoritmo.

Tabela 48 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos diferentes algoritmos decisoriais (95% Intervalos de Confiança), no caso de suspeitas de reacções adversas graves. Resultados no total da amostra e de acordo com a ausência e presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo

Nos sub-grupos de acontecimentos adversos graves ou inesperados, os algoritmos apresentam elevada sensibilidade (média 92% e 82%; valor predictivo positivo de 94% e 83%) e pequena especificidade (média 8% e 21%; valor predictivo negativo de 4% e 36%).

Nos casos graves e inesperados, a determinação destes parâmetros é limitada pela pequena dimensão das amostras de notificações, ainda subdivididas de acor-

do com a ausência e presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisional. Com os algoritmos de Blanc, Dangoumau, Hsu Stoll, Jones, Karch e Lasagna, Kramer e Stephens, os acontecimentos adversos inesperados correspondem a casos de confundimento, não sendo possível determinar estes parâmetros na ausência de confundimento, o que influencia os resultados médios.

Nos casos graves, a sensibilidade foi superior à média com os algoritmos Australiano, Cornelli, Dangoumau, Emanuelli, Hsu Stoll, Irej, Jones, Kitaguchi, Kramer, Naranjo, Stephens e Venulet (valores predictivos positivos superiores a 94,2%) e foi menor com o algoritmo de Weber (57,3%; valor predictivo positivo de 85,5%). A especificidade foi superior à média com os algoritmos de Blanc, Dangoumau, Karch e Lasagna, Stephens e Weber (valores predictivos negativos de 13,0%; 10,0%; 11,5%; 25,0% e 3,3%) e foi menor com os restantes algoritmos (0,0%; valor predictivo negativo de 0,0%). O melhor resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo foi obtido com o algoritmo de Dangoumau (93,0% / 94,5% e 12,5% / 10,0%) e de Stephens (97,7% / 94,4% e 12,5% / 25,0%).

Na ausência de variáveis de confundimento, a sensibilidade média foi mais elevada (97%; valor predictivo positivo de 97%); superior à média no total da amostra, com todos os algoritmos (100%; valores predictivos positivos superiores a 92,0%), excepto com o algoritmo de Weber (61,5%; valor predictivo positivo de 90,9%).

A especificidade média diminuiu, sendo 0,0% e valor predictivo negativo de 0,0%, para todos os algoritmos.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisional, a sensibilidade média diminuiu (87%; valor predictivo positivo de 94%); foi maior com os algoritmos Australiano, Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Irej, Kitaguchi, Naranjo e Venulet (100%; valores predictivos positivos de 92,3%; 94,2%; 90,5%; 90,8%; 93,0%; 100%; 97,2% e 98,0%); e menor com o algoritmo de Weber (34,4%; valor predictivo positivo de 95,7%). A sensibilidade foi superior à média no total da amostra, com todos os algoritmos, excepto os algoritmos de Blanc, Dangoumau, Jones, Karch e Lasagna, Kramer e Weber.

A especificidade média aumentou (10%; valor predictivo negativo de 4%); foi maior com o algoritmo de Weber (50,0%; valor predictivo negativo de 4,9%) e menor com os algoritmos Australiano, Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Irej, Jones, Kitaguchi, Kramer, Naranjo e Venulet (0,0%; valor predictivo negativo de 0,0%). A especificidade foi superior à média no total da amostra, com os algoritmos de

Blanc, Dangoumau, Karch e Lasagna, Stephens e Weber. O melhor resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo foi obtido com o algoritmo de Stephens (97,3% / 93,9% e 12,5% / 25,0%).

	%	Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Notificações Inesperadas (n=80)		100	11,8	100	97,1	100	100	100	95,6	1,5	100	95,6	100	95,6	100	32,4	82%
	Se	(93,3-100)	(5,6-22,4)	(93,3-100)	(88,8-99,5)	(93,3-100)	(93,3-100)	(93,3-100)	(86,8-98,9)	(0,1-9,0)	(93,3-100)	(86,8-98,9)	(93,3-100)	(86,8-98,9)	(93,3-100)	(21,8-44,9)	
	Vpp	(76,0-92,5)	(50,7-99,4)	(74,9-91,7)	(76,7-93,2)	(74,9-91,7)	(74,9-91,7)	(76,0-92,5)	(75,2-92,2)	(2,7-97,3)	(76,0-92,5)	(75,2-92,2)	(74,9-91,7)	(76,4-93,1)	(76,0-92,5)	(64,3-95,0)	
	Sp	8,3	83,3	0	16,7	0	0	8,3	0	91,7	8,3	0	0	16,7	8,3	66,7	21%
		(0,4-40,2)	(59,8-99,6)	(0,0-30,1)	(2,9-49,1)	(0,0-30,1)	(0,0-30,1)	(0,4-40,2)	(0,0-40,2)	(59,8-99,6)	(0,4-40,2)	(0,4-40,2)	(0,0-30,1)	(2,9-49,1)	(0,4-40,2)	(35,4-88,7)	
	Vpn	100	14,7	0	50	0	0	100	0	14,1	100	0	0	40	100	14,8	36%
	(5,5-100)	(8,4-26,5)	*	(0,2-90,8)	*	*	(5,5-100)	*	(7,6-24,5)	(5,5-100)	*	*	(7,3-83,0)	(5,5-100)	(7,1-27,7)		
Ausência de Confundimento	N (%)	11	0	59	0	36	0	4	0	68	0	59	0	55	38	22	27%
	Se	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100	33,3	93%	
		(67,9-100)	-	(90,4-100)	-	(84,0-100)	-	100	-	(92,0-100)	-	(90,8-100)	-	(88,6-100)	(16,4-55,3)		
	Vpp	100	-	82,1	-	78,8	-	100	-	83,6	-	85,7	-	80,9	100	89%	
		(67,9-100)	-	(69,2-90,7)	-	(60,6-90,4)	-	100	-	(72,1-91,1)	-	(73,2-93,2)	-	(66,3-90,4)	(59,8-100)		
	Vpn	100	-	0	-	0	-	0	-	8,3	-	10	-	100	27%		
	(5,5-100)	-	(0,0-34,5)	-	(0,0-43,9)	-	0	-	(0,4-40,2)	-	(0,0-40,2)	-	(0,5-45,9)	(19,8-100)			
Variáveis de Confundimento	N (%)	69	80	21	80	44	80	76	80	80	12	80	21	80	25	42	58%
	Se	100	11,8	100	97,1	100	100	100	95,6	1,5	100	95,6	100	95,6	100	31,8	82%
		(92,1-100)	(5,6-22,4)	(81,5-100)	(84,0-99,2)	(89,6-100)	(93,3-100)	(91,6-100)	(86,8-98,9)	(0,1-9,0)	**	(86,8-98,9)	(80,0-100)	(86,8-98,9)	(85,9-100)	(19,1-47,7)	
	Vpp	83,8	88,9	91,7	86,8	89,4	85	82,8	85,5	50	100	85,5	83,3	86,7	93,8	77,8	85%
		(72,5-91,3)	(50,7-99,4)	(71,5-98,5)	(73,1-93,8)	(76,1-96)	(74,9-91,7)	(70,9-90,7)	(75,2-92,2)	(2,7-97,3)	**	(75,2-92,2)	(61,8-94,5)	(76,4-93,1)	(77,8-98,9)	(51,9-92,6)	
	Vpn	0	83,3	0	16,7	0	0	8,3	0	91,7	0	0	0	16,7	0	60	18%
	(0,0-32,1)	(59,8-99,6)	(0,0-80,2)	(0,7-53,3)	(0,0-53,7)	(0,0-30,1)	(0,4-40,2)	(0,0-40,2)	(59,8-99,6)	**	(0,0-40,2)	(0,0-60,4)	(2,9-49,1)	(0,0-80,2)	(27,4-86,3)		
	0	11,8	0	50	0	0	100	0	14,1	0	0	0	40	0	16,7	16%	
	(5,5-100)	(8,4-26,5)	*	(1,8-87,5)	*	*	(5,5-100)	*	(7,6-24,5)	**	*	*	(7,3-83,0)	*	(7,0-33,5)		

* Não é possível determinar os intervalos de confiança porque todas as notificações adversas foram consideradas "reações adversas" pelo algoritmo. ** Não é possível determinar os intervalos de confiança porque todas as notificações adversas foram consideradas "reações adversas" simultaneamente pela I.G. e pelo algoritmo.

Tabela 49 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos diferentes algoritmos decisoriais (95% Intervalos de Confiança), no caso de suspeitas de reações adversas inesperadas. Resultados no total da amostra e de acordo com a ausência e presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo

Nos casos inesperados, a sensibilidade foi superior à média com todos os algoritmos (valores predictivos positivos superiores a 85,0%), excepto com os algoritmos de Blanc, Karch e Lasagna e Weber. A especificidade foi superior à média com os algoritmos de Blanc, Karch e Lasagna e Weber (valores predictivos negativos de 14,7%; 14,1% e 14,8%); e foi menor com os algoritmos de Cornelli, Emanueli, Hsu Stoll, Jones, Kramer e Naranjo (0,0%; valor predictivo negativo de 0,0%). Nenhum algoritmo apresentou um bom resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo.

Na ausência de variáveis de confundimento, a sensibilidade média foi mais elevada (93%; valor predictivo positivo de 89%); superior à média no total da amostra, com todos os algoritmos (100%; valores predictivos positivos superiores a 78,8%), excepto com o algoritmo de Weber (33,3%; valor predictivo positivo de 100%).

A especificidade média aumentou (27%; valor predictivo negativo de 36%); foi maior com o algoritmo Australiano e Weber (100%; valores predictivos negativos de 100% e 11,1%) e menor com os algoritmos de Cornelli, Emanueli, Irey

e Naranjo (0,0%; valor predictivo negativo de 0,0%). A especificidade foi superior à média no total da amostra, com os algoritmos Australiano e Weber. O melhor resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo foi obtido com o algoritmo Australiano (100% / 100% e 100% / 100%).

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisional, a sensibilidade média diminuiu (82%; valor predictivo positivo de 85%); foi maior com os algoritmos Australiano, Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Irey, Kitaguchi, Naranjo e Venulet (100%; valores predictivos positivos de 83,8%; 91,7%; 89,4%; 85,0%; 82,8%; 100%; 83,3% e 93,8%) e menor com o algoritmo de Karch e Lasagna (1,5%; valor predictivo positivo de 50,0%). A sensibilidade foi superior à média no total da amostra, com todos os algoritmos, excepto os algoritmos de Blanc, Karch e Lasagna e Weber.

A especificidade média diminuiu (média 18%; valor predictivo negativo de 16%); foi maior com o algoritmo de Karch e Lasagna (91,7%; valor predictivo negativo de 14,1%) e menor com os algoritmos Australiano, Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Jones, Kitaguchi, Kramer, Naranjo e Venulet (0,0%; valor predictivo negativo de 0,0%). A especificidade foi superior à média no total da amostra, com os algoritmos de Blanc, Karch e Lasagna e Weber. Nenhum algoritmo apresentou um bom resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo.

Uma vez verificado que as variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo constituem eventualidades dos critérios imputados, associadas a diferentes níveis de imputação; determinou-se de seguida a sensibilidade, especificidade e valores predictivos de cada nível de imputação, de acordo com a presença e ausência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisional. A análise foi feita para a amostra total e para os sub-grupos de suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas.

Na apresentação de resultados, os níveis de causalidade foram numerados de 0 ("definitivo") a 3 ("não classificável, condicional e improvável"). (tabelas 50 a 58).

A sensibilidade, especificidade e valores predictivos de cada nível de imputação apresentaram uma grande variedade entre os diferentes algoritmos decisionais.

Para alguns algoritmos não foi possível a determinação destes parâmetros para alguns níveis de imputação, pelo facto de a estratificação diminuir o tama-

nho de cada estrato, não existindo resultados para determinação destas medidas. Este facto pode ter influenciado a média de resultados.

Na amostra total, apenas para os algoritmos Australiano, Dangoumau e Weber foi possível calcular os parâmetros para todos os níveis de causalidade. Nos casos graves, tal apenas se verificou com os algoritmos de Dangoumau e Weber e nos casos inesperados apenas com o algoritmo de Weber.

		Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Se (%)	0	9,5	9,2	78,6	24,8	9,2	14,6	-	9,2	7,3	9,2	4,6	-	49,8	33,5	9,2	21%
	1	47,1	71,1	14,8	50,5	67,5	66,3	59,2	79,2	65,8	60,0	55,8	61,4	40,5	46,6	24,3	54%
	2	43,2	0,5	6,6	20,6	23,1	19,2	40,8	6,6	-	30,6	35,2	38,6	8,7	19,9	23,8	23%
	3	0,2	14,1	-	4,1	-	-	0,0	-	16,7	0,2	-	-	1,0	0,0	38,8	8%
VPP (%)	0	100,0	100,0	91,0	98,1	100,0	95,2	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	94,9	96,5	100,0	98%
	1	95,6	89,3	78,2	88,9	89,4	90,1	94,2	90,6	91,9	94,3	97,0	96,2	83,5	86,9	92,6	91%
	2	81,3	66,7	79,4	82,5	80,5	77,5	81,2	67,5	-	76,4	78,0	77,6	78,3	79,6	75,4	77%
	3	14,3	84,1	-	63,0	-	-	0,0	-	85,2	33,3	-	-	66,7	0,0	92,5	49%
Es (%)	0	0,0	0,0	57,1	3,6	0,0	5,4	-	0,0	0,0	0,0	0,0	-	19,6	8,9	0,0	7%
	1	16,1	62,5	30,4	46,4	58,9	53,6	26,8	60,7	42,9	26,8	12,5	17,9	58,9	51,8	14,3	39%
	2	73,2	1,8	12,5	32,1	41,1	41,1	67,9	23,2	-	69,6	73,2	82,1	17,9	37,5	57,1	45%
	3	10,7	19,6	-	17,9	-	-	5,4	-	21,4	3,6	-	-	3,6	1,8	23,2	12%
VPN (%)	0	0,0	0,0	9,0	1,9	0,0	4,8	-	0,0	0,0	0,0	0,0	-	5,1	3,5	0,0	2%
	1	4,4	10,7	21,8	11,1	10,6	9,9	5,8	9,4	8,1	5,7	3,0	3,8	16,5	13,1	7,4	9%
	2	18,7	33,3	20,6	17,5	19,5	22,5	18,4	32,5	-	23,6	22,0	22,4	21,7	20,4	24,6	23%
	3	85,7	15,9	-	37,0	-	-	100,0	-	14,8	66,7	-	-	33,3	100,0	7,5	51%

Tabela 50 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados no total da amostra

		Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Se (%)	0	3,9	-	84,2	22,3	3,8	13,5	-	-	-	-	7,6	-	85,6	33,2	5,8	29%
	1	64,2	99,4	1,9	55,0	82,1	84,7	71,3	98,2	99,4	64,3	71,8	64,0	11,9	44,1	37,2	64%
	2	31,8	-	4,0	18,8	13,7	1,8	28,7	1,8	-	35,4	20,6	36,0	2,5	22,7	16,4	17%
	3	0,0	0,6	-	4,0	-	-	0,0	-	0,6	0,3	-	-	-	0,0	35,7	5%
VPP (%)	0	100,0	-	91,9	97,8	100,0	91,7	-	-	-	-	100,0	-	98,2	97,5	100,0	98%
	1	96,6	97,0	82,8	88,8	91,9	97,9	95,1	97,0	97,5	94,1	98,3	96,4	100,0	86,1	93,9	88%
	2	81,4	-	72,7	88,4	80,0	75,0	81,6	75,0	-	75,8	79,0	78,1	75,0	76,1	68,0	72%
	3	0,0	100,0	-	57,1	-	-	0,0	-	100,0	33,3	-	-	-	0,0	93,7	48%
Es (%)	0	0,0	-	65,2	3,8	0,0	33,3	-	-	-	-	0,0	-	66,7	5,4	0,0	19%
	1	22,2	100,0	21,7	53,8	68,0	50,0	34,6	83,3	80,0	25,5	18,8	18,9	0,0	45,9	19,2	43%
	2	72,2	-	13,0	19,2	32,0	16,7	61,5	16,7	-	70,9	81,3	81,1	33,3	45,9	61,5	47%
	3	5,6	0,0	-	23,1	-	-	3,8	-	0,0	3,6	-	-	-	2,7	19,2	7%
VPN (%)	0	0,0	-	8,1	2,2	0,0	8,3	-	-	-	-	0,0	-	1,9	2,5	0,0	3%
	1	3,4	3,0	17,2	11,2	8,1	2,1	4,9	3,0	2,5	5,9	1,7	3,6	0,0	13,9	6,1	6%
	2	18,6	-	27,3	11,6	20,0	25,0	28,1	25,0	-	24,2	21,0	21,9	25,0	23,9	32,0	23%
	3	100,0	0,0	-	42,9	-	-	100,0	-	0,0	66,7	-	-	-	100,0	6,3	52%

Tabela 51 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na ausência de variáveis de confundimento

		Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Se (%)	0	13,7	15,1	73,3	27,1	16,3	15,3	-	15,3	11,9	56,7	0,6	-	35,4	33,9	12,7	25%
	1	33,9	53,2	17,6	46,2	48,3	54,2	41,2	67,1	44,4	37,3	33,9	54,8	52,0	50,0	11,2	43%
	2	51,9	0,8	9,0	22,4	35,4	30,5	58,8	9,6	-	6,0	55,2	45,2	11,2	16,1	31,2	27%
	3	0,4	22,6	-	4,3	-	-	0,0	-	27,0	-	-	-	1,4	-	42,0	14%
VPP (%)	0	100,0	100,0	90,1	98,3	100,0	97,4	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	92,0	95,2	100,0	98%
	1	94,0	81,7	75,5	89,0	84,3	83,3	91,9	85,2	84,8	96,2	93,7	95,5	82,3	87,9	88,5	88%
	2	81,2	66,7	82,6	78,3	80,8	77,6	81,5	66,7	-	100,0	77,4	76,5	78,6	87,5	80,0	80%
	3	16,7	83,8	-	69,2	-	-	0,0	-	85,0	-	-	-	66,7	-	91,5	59%
Es (%)	0	0,0	0,0	51,5	3,3	0,0	2,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	-	17,0	15,8	0,0	7%
	1	13,2	58,8	63,4	40,0	51,6	54,0	20,0	58,0	39,2	100,0	10,0	15,8	62,3	63,2	10,0	42%
	2	73,7	2,0	12,1	43,3	48,4	44,0	73,3	24,0	-	0,0	70,0	84,2	17,0	21,1	53,3	40%
	3	13,2	21,6	-	13,3	-	-	6,7	-	23,5	-	-	-	3,8	-	26,7	16%
VPN (%)	0	0,0	0,0	9,9	1,7	0,0	2,6	-	0,0	0,0	0,0	0,0	-	8,0	4,8	0,0	2%
	1	6,0	18,3	24,5	11,0	15,7	16,7	8,1	14,8	15,2	3,8	6,3	4,5	17,7	12,1	11,5	12%
	2	18,8	33,3	17,4	21,7	19,2	22,4	18,5	33,3	-	0,0	22,6	23,5	21,4	12,5	20,0	20%
	3	83,3	16,2	-	1,7	-	-	100,0	--	15,0	-	-	-	33,3	-	8,5	37%

Tabela 52 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na presença de variáveis de confundimento

A imputação pelos algoritmos decisoriais, do nível de causalidade "definitivo", esteve associada a um valor predictivo positivo médio de 98% (sensibilidade média de 21%) e um valor predictivo negativo médio de 2% (especificidade média de 7%).

Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 91,0%. Os valores predictivos negativos variaram entre 0,0% (Australiano, Blanc, Emanueli, Jones, Karch e Lasagna, Kitaguchi, Kramer e Weber) e 9,0% (Cornelli). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Irej e Naranjo (não imputam este nível de causalidade).

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 98% (a sensibilidade média aumentou para 29%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 91,7%. O valor predictivo negativo médio foi de 3% (a especificidade média aumentou para 19%); maior com os algoritmos de Hsu Stoll e Cornelli (8,3% e 8,1%) e menor com os algoritmos Australiano, Emanueli, Kramer e Weber (0,0%). Os parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Blanc, Irej, Jones, Karch e Lasagna, Kitaguchi e Naranjo.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo médio foi de 98% (a sensibilidade média aumentou para 25%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 90,1%. O valor predictivo negativo médio foi de 2% (a especifici-

dade média manteve-se 7%); maior com os algoritmos de Cornelli e Stephens (9,9% e 8,0%) e menor com os algoritmos Australiano, Blanc, Emanuelli, Jones, Karch e Lasagna, Kitaguchi, Kramer e Weber (0,0%). Os parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Irey e Naranjo.

A imputação pelos algoritmos decisoriais, do nível de causalidade "provável", esteve associada a um valor predictivo positivo médio de 91% (sensibilidade média de 54%) e um valor predictivo negativo médio de 9% (especificidade média de 39%).

Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 78,2%. Os valores predictivos negativos variaram entre 3,0% (Kramer) e 21,8% (Cornelli). Estes parâmetros foram determinados para todos os algoritmos.

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 88% (a sensibilidade média aumentou para 64%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 82,8%. O valor predictivo negativo médio foi de 6% (a especificidade média aumentou para 43%); maior com os algoritmos de Cornelli e Venulet (17,2% e 13,9%) e menor com os algoritmos de Kramer e Stephens (1,7% e 0,0%). Os parâmetros foram determinados para todos os algoritmos.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo médio foi de 88% (a sensibilidade média diminuiu para 43%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 75,5%. O valor predictivo negativo médio foi de 12% (a especificidade média aumentou para 42%); maior com os algoritmos de Cornelli e Stephens (24,5% e 17,7%) e menor com os algoritmos Australiano, Kitaguchi, Kramer e Naranjo (6,0%; 3,8%; 6,3% e 4,5%). Os parâmetros foram determinados para todos os algoritmos.

A imputação pelos algoritmos decisoriais, do nível de causalidade "possível", esteve associada a um valor predictivo positivo médio de 77% (sensibilidade média de 23%) e um valor predictivo negativo médio de 23% (especificidade média de 45%).

Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 75,4%. Os valores predictivos negativos variaram entre 33,3% (Blanc) e 17,5% (Dangoumau). Estes parâmetros não foram determinados para o algoritmo de Karch e Lasagna.

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 72% (a sensibilidade média diminuiu para 17%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 68,0%. O valor predictivo negativo médio foi de 23% (a especificidade média aumentou para 47%); maior com os algoritmos de Irey e Weber (28,1% e 32,0%) e menor com os algoritmos Australiano e Dangoumau (18,6% e 11,6%). Os parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Blanc e Karch e Lasagna.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo médio foi de 80% (a sensibilidade média aumentou para 27%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 66,7%. O valor predictivo negativo médio foi de 20% (a especificidade média diminuiu para 40%); maior com o algoritmo de Blanc e Jones (33,3%) e menor com os algoritmos Australiano, Cornelli, Irey, Kitaguchi e Venulet (18,8%; 17,4%; 18,5%; 0,0% e 12,5%). Os parâmetros não foram determinados para o algoritmo de Karch e Lasagna.

A imputação pelos algoritmos decisoriais, do nível de causalidade "não classificável, condicional e improvável", esteve associada a um valor predictivo positivo médio de 49% (sensibilidade média de 8%) e um valor predictivo negativo de 51% (especificidade média de 12%).

Os valores predictivos positivos variaram entre 92,5% (Weber) e 0,0% (Irey e Venulet). Os valores predictivos negativos foram superiores com os algoritmos de Irey e Venulet (100%), Australiano (85,7%) e Kitaguchi (66,7%); e inferiores com Weber (7,5%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Cornelli, Emanueli, Jones, Kramer e Naranjo.

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 48% (a sensibilidade média diminuiu para 5%); maior com o algoritmo de Weber (93,7%) e menor com os algoritmos Australiano, Irey e Venulet (0,0%). O valor predictivo negativo médio foi de 52% (a especificidade média diminuiu para 7%); maior com o algoritmo Australiano, Irey e Venulet (100%) e Kitaguchi (66,7%); e menor com os algoritmos de Blanc, Karch e Lasagna e Weber (0,0%; 0,0% e 6,3%). Os parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Cornelli, Emanueli, Hsu Stoll, Jones, Kramer, Naranjo e Stephens.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo médio foi de 59% (a sensibilidade média aumen-

tou para 14%); maior com o algoritmo de Weber (91,5%) e menor com o algoritmo de Irey (0,0%). O valor predictivo negativo médio foi de 37% (a especificidade média aumentou para 16%); maior com o algoritmo Australiano e Irey (83,3% e 100%) e menor com os algoritmos de Dangoumau e Weber (1,7% e 8,5%). Os parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Jones, Kitaguchi, Kramer, Naranjo e Venulet.

A mesma análise foi feita para as suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas. Comparativamente ao total da amostra, a pequena dimensão destes sub-grupos limitou ainda mais o tamanho de cada estrato; não existindo, nalguns casos, resultados para determinação da sensibilidade, especificidade e valores predictivos. Este facto pode ter influenciado a média de resultados.

		Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Se (%)	0	9,3	9,3	79,1	17,8	9,3	12,4	-	9,3	7,8	9,3	3,1	-	41,1	25,6	9,3	19%
	1	26,4	67,4	14,0	51,2	69,0	64,3	58,9	78,3	63,6	57,4	56,6	61,2	45,0	45,7	14,7	52%
	2	64,3	0,8	7,0	24,0	21,7	23,3	41,1	5,4	-	33,3	33,3	38,8	11,6	28,7	24,0	26%
	3	0,0	15,5	-	7,0	-	-	-	-	17,8	-	-	-	2,3	-	45,7	15%
VPP (%)	0	100,0	100,0	95,3	95,8	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	-	96,4	94,3	100,0	99%
	1	97,1	95,6	90,0	94,3	95,7	95,4	98,7	95,3	95,3	98,7	100,0	97,5	93,5	95,2	100,0	96%
	2	93,3	100,0	90,0	93,9	87,5	88,2	88,3	77,8	-	86,0	86,0	89,3	93,8	92,5	86,1	89%
	3	0,0	87,0	-	90,0	-	-	-	-	88,5	-	-	-	75,0	-	96,7	73%
Es (%)	0	0,0	0,0	62,5	12,5	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	-	25,0	25,0	0,0	10%
	1	12,5	50,0	25,0	50,0	50,0	50,0	12,5	62,5	50,0	12,5	0,0	25,0	50,0	37,5	0,0	33%
	2	75,0	0,0	12,5	25,0	50,0	50,0	85,5	25,0	-	87,5	87,5	75,0	12,5	37,5	62,5	49%
	3	0,0	37,5	-	12,5	-	-	-	-	37,5	-	-	-	12,5	-	25,0	21%
VPN (%)	0	0,0	0,0	4,7	4,2	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	0,0	-	3,6	5,7	0,0	1%
	1	2,9	4,4	10,0	5,7	4,3	4,6	1,3	4,7	4,7	1,3	0,0	2,5	6,5	4,8	0,0	4%
	2	6,7	0,0	10,0	6,1	12,5	11,8	11,7	22,2	-	14,0	14,0	10,7	6,3	7,5	13,9	11%
	3	100,0	13,0	-	10,0	-	-	-	-	11,5	-	-	-	25,0	-	3,3	27%

Tabela 53 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisionais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados no total de RAMs graves

Para os casos graves, a imputação pelos algoritmos decisionais, do nível de causalidade "definitivo", esteve associado a um valor predictivo positivo médio de 99% (sensibilidade média de 19%); e um valor predictivo negativo médio de 1% (especificidade média de 10%).

Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 94,3%. Os valores predictivos negativos variaram entre 0,0% (Australiano, Blanc, Emanuelli, Hsu Stoll, Jones, Karch e Lasagna, Kitaguchi, Kramer e Weber) e 5,7% (Venulet). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Irey e Naranjo.

		Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Se (%)	0	12,1	-	73,8	13,3	2,8	8,0	-	-	-	-	5,7	-	88,2	22,8	8,6	26%
	1	51,5	96,2	20,0	40,0	83,3	92,0	69,9	100,0	94,4	62,0	77,1	60,6	11,8	48,1	17,2	62%
	2	36,4	-	6,2	33,3	13,9	-	30,1	-	-	38,0	17,1	39,4	-	29,1	29,3	27%
	3	0,0	-	-	13,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36,2	17%
VPP (%)	0	100,0	-	94,1	100,0	100,0	100,0	-	-	-	-	100,0	-	100,0	90,0	100,0	98%
	1	100,0	100,0	92,9	85,7	100,0	100,0	98,3	100,0	100,0	98,5	100,0	98,3	100,0	95,0	100,0	98%
	2	85,7	-	100,0	100,0	83,3	-	86,2	-	-	85,4	100,0	86,0	-	88,5	89,5	90%
	3	0,0	-	-	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0	67%
Es (%)	0	0,0	-	75,0	0,0	0,0	0,0	-	-	-	-	0,0	-	0,0	28,6	0,0	12%
	1	0,0	0-0	25,0	100,0	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	12,5	0,0	14,3	0,0	28,6	0,0	13%
	2	66,7	-	0,0	0,0	100,0	-	80,0	-	-	87,5	0,0	85,7	-	42,9	100,0	56%
	3	33,3	-	-	0,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	11%
VPN (%)	0	0,0	-	5,9	0,0	0,0	0,0	-	-	-	-	0,0	-	0,0	10,0	0,0	2%
	1	0,0	0-0	7,1	14,3	0,0	0,0	1,7	0,0	0,0	1,5	0,0	1,7	0,0	5,5	0,0	2%
	2	14,3	-	0,0	0,0	16,7	-	13,8	-	-	14,6	0,0	14,0	-	11,5	10,5	10%
	3	100,0	-	-	0,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	33%

Tabela 54 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na ausência de variáveis de confundimento

		Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Se (%)	0	8,3	15,8	84,4	18,4	17,5	15,2	-	15,2	13,3	57,1	-	-	33,9	30,0	9,9	27%
	1	17,7	47,4	7,8	52,6	50,9	46,8	39,1	64,6	41,3	33,3	32,2	62,9	50,0	42,0	12,7	40%
	2	74,0	1,3	7,8	22,8	31,6	38,0	60,9	8,9	-	9,5	52,5	37,1	13,4	28,0	19,7	29%
	3	-	26,3	-	6,1	-	-	-	-	30,7	-	-	-	2,7	-	53,5	24%
VPP (%)	0	100,0	100,0	96,4	95,5	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	-	-	95,0	100,0	100,0	99%
	1	94,4	90,0	83,3	95,2	87,9	90,2	100,0	91,1	88,6	100,0	100,0	95,7	93,3	95,5	100,0	94%
	2	94,7	100,0	83,3	92,9	90,0	88,2	90,3	77,8	-	100,0	81,6	100,0	93,8	100,0	82,4	91%
	3	-	87,0	-	87,5	-	-	-	-	88,5	-	-	-	75,0	-	95,0	87%
Es (%)	0	0,0	0,0	50,0	14,3	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	-	-	25,0	0,0	0,0	7%
	1	20,0	50,0	25,0	42,9	66,7	50,0	0,0	62,5	50,0	0,0	0,0	100,0	50,0	100,0	0,0	41%
	2	80,0	0,0	25,0	28,6	33,3	50,0	100,0	25,0	-	0,0	87,5	0,0	12,5	0,0	50,0	35%
	3	-	37,5	-	14,3	-	-	-	-	37,5	-	-	-	12,5	-	33,3	27%
VPN (%)	0	0,0	0,0	3,6	4,5	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0	-	-	5,0	0,0	0,0	1%
	1	5,6	10,0	16,7	4,8	12,1	9,8	0,0	8,9	11,4	0,0	0,0	4,3	6,7	4,5	0,0	6%
	2	5,3	0,0	16,7	7,1	10,0	11,8	9,7	22,2	-	0,0	18,4	0,0	6,3	0,0	17,6	9%
	3	-	13,0	-	12,5	-	-	-	-	11,5	-	-	-	25,0	-	5,0	13%

Tabela 55 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na presença de variáveis de confundimento

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 98% (a sensibilidade média aumentou para 26%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 90,0%. O valor predictivo negativo médio foi de 2% (a especificidade média aumentou para 12%); maior com os algoritmos de Cornelli e Venulet (5,9% e 10,0%) e menor com os algoritmos Australiano, Emanueli, Hsu Stoll, Kramer, Stephens e Weber (0,0%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Blanc, Jones, Irej, Karch e Lasagna, Kitaguchi e Naranjo.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo médio foi de 99% (a sensibilidade média aumentou para 27%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 95,0%. O valor predictivo negativo médio foi de 1% (a especificidade média diminuiu para 7%); maior com os algoritmos de Cornelli, Dangoumau e Stephens (3,6%; 4,5% e 5,0%) e menor com os algoritmos Australiano, Blanc, Emanuelli, Hsu Stoll, Jones, Karch e Lasagna, Kitaguchi, Venulet e Weber (0,0%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Irey, Kramer e Naranjo.

A imputação pelos algoritmos decisoriais, do nível de causalidade "provável", esteve associada a um valor predictivo positivo médio de 96% (sensibilidade média de 52%) e um valor predictivo negativo médio de 4% (especificidade média de 33%).

Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 90,0%. Os valores predictivos negativos variaram entre 0,0% (Kramer e Weber) e 10,0% (Cornelli). Estes parâmetros foram determinados para todos os algoritmos.

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 98% (a sensibilidade média aumentou para 62%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 92,9%. O valor predictivo negativo médio foi de 2% (a especificidade média diminuiu para 13%); maior com os algoritmos de Cornelli e Dangoumau (7,1% e 14,3%) e menor com os algoritmos Australiano, Blanc, Emanuelli, Hsu Stoll, Jones, Karch e Lasagna, Kramer, Stephens e Weber (0,0%). Estes parâmetros foram determinados para todos os algoritmos.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo médio foi de 94% (a sensibilidade média diminuiu para 40%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 83,3%. O valor predictivo negativo médio foi de 6% (a especificidade média aumentou para 41%); maior com os algoritmos de Cornelli e Emanuelli (16,7% e 12,1%) e menor com os algoritmos de Irey, Kramer, Kitaguchi e Weber (0,0%). Estes parâmetros foram determinados para todos os algoritmos.

A imputação pelos algoritmos decisoriais, do nível de causalidade "possível", esteve associada a um valor predictivo positivo médio de 89% (sensibilidade

média de 26%) e um valor predictivo negativo médio de 11% (especificidade média de 49%).

Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 86,0%. Os valores predictivos negativos variaram entre 0,0% (Blanc) e 14,0% (Kitaguchi e Kramer). Estes parâmetros não foram determinados para o algoritmo de Karch e Lasagna.

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 90% (a sensibilidade média aumentou para 27%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 83,3%. O valor predictivo negativo médio foi de 10% (a especificidade média aumentou para 56%); maior com os algoritmos de Emanuelli e Kitaguchi (16,7% e 14,6%) e menor com os algoritmos de Cornelli, Dangoumau e Kramer (0,0%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Blanc, Hsu Stoll, Jones, Karch e Lasagna e Stephens.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo médio foi de 91% (a sensibilidade média aumentou para 29%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 77,8%. O valor predictivo negativo médio foi de 9% (a especificidade média diminuiu para 35%); maior com os algoritmos de Cornelli, Jones, Kramer e Weber (16,7%; 22,2%; 18,4% e 17,6%) e menor com os algoritmos de Blanc, Kitaguchi, Naranjo e Venulet (0,0%). Estes parâmetros foram determinados para o algoritmo de Karch e Lasagna.

A imputação, pelos algoritmos decisionais, do nível de causalidade "não classificável, condicional e improvável", esteve associada a um valor predictivo positivo médio de 73% (sensibilidade média de 15%) e um valor predictivo negativo médio de 27% (especificidade média de 21%).

Os valores predictivos positivos variaram entre 96,7% (Weber) e 0,0% (Australiano). Os valores predictivos negativos variaram entre 100% (Australiano) e 3,3% (Weber). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Irey, Jones, Kitaguchi, Kramer, Naranjo e Venulet.

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 67% (a sensibilidade média aumentou para 17%); maior com os algoritmos de Dangoumau e Weber (100%) e menor com o algoritmo

Australiano (0,0%). O valor predictivo negativo médio foi de 33% (a especificidade média diminuiu para 11%); maior com o algoritmo Australiano (100%) e menor com os algoritmos de Dangoumau e Weber (0,0%). Estes parâmetros não foram determinados para o algoritmo de Blanc, Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Irej, Jones, Karch e Lasagna, Kitaguchi, Kramer, Naranjo, Stephens e Venulet.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo médio foi de 87% (a sensibilidade média aumentou para 24%); maior com o algoritmo de Weber (95,0%) e menor com o algoritmo de Stephens (75,0%). O valor predictivo negativo médio foi de 13% (a especificidade média aumentou para 27%); maior com o algoritmo de Stephens (25,0%) e menor com o algoritmo de Weber (5,0%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos Australiano, Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Irej, Jones, Kitaguchi, Kramer, Naranjo e Venulet.

		Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Se (%)	0	13,0	11,8	83,8	25,0	11,8	4,4	-	11,8	1,5	11,8	-	-	16,2	20,6	11,8	19%
	1	52,9	0,0	11,8	44,1	1,5	17,6	0,0	80,9	-	50,0	39,7	63,2	45,6	42,6	5,9	33%
	2	33,8	-	4,4	27,9	86,8	77,9	100,0	2,9	-	38,2	55,9	-	33,8	36,8	14,7	42%
	3	0,0	83,8	-	2,9	-	-	0,0	-	98,5	0,0	-	-	4,4	0,0	67,6	29%
VPP (%)	0	100,0	100,0	86,4	83,5	100,0	75,0	-	100,0	50,0	100,0	-	91,5	91,7	93,3	100,0	90%
	1	92,3	0,0	80,0	85,7	50,0	10,0	0,0	91,7	-	91,9	90,0	75,8	91,2	87,9	100,0	75%
	2	74,2	-	75,0	86,4	84,3	82,8	87,2	25,0	-	76,5	82,6	-	79,3	80,6	71,4	75%
	3	0,0	85,1	-	50,0	-	-	0,0	-	85,9	0,0	-	-	60,0	0,0	85,2	41%
Es (%)	0	0,0	0,0	75,0	16,7	0,0	8,3	-	0,0	8,3	0,0	-	-	8,3	8,3	0,0	10%
	1	25,0	8,0	16,7	41,7	8,3	0,0	8,3	41,7	-	25,0	25,0	33,3	25,0	33,3	0,0	21%
	2	66,7	-	8,3	25,0	91,7	91,7	83,3	50,0	-	66,7	66,7	66,7	50,0	50,0	33,3	58%
	3	8,3	83,3	-	16,7	-	-	8,3	-	91,7	8,3	-	-	16,7	8,3	66,7	34%
VPN (%)	0	0,0	0,0	13,6	10,5	0,0	25,0	-	0,0	50,0	0,0	-	-	8,3	6,7	0,0	10%
	1	7,7	100,0	20,0	14,3	50,0	0,0	100,0	8,3	-	8,1	10,0	8,5	8,8	12,1	0,0	25%
	2	25,8	-	25,0	13,6	15,7	17,2	12,8	75,0	-	23,5	17,4	24,2	20,7	19,4	28,6	25%
	3	100,0	14,9	-	50,0	-	-	100,0	-	14,1	100,0	-	-	40,0	100,0	14,8	59%

Tabela 56 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados no total de RAMs inesperadas

Para os casos inesperados, a imputação pelos algoritmos decisoriais, do nível de causalidade "definitivo", esteve associada a um valor predictivo positivo médio de 90% (sensibilidade média de 19%) e um valor predictivo negativo médio de 10% (especificidade média de 10%).

Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 75,0%, excepto Karch e Lasagna (50,0%). Os valores predictivos negativos variaram entre 0,0% (Australiano, Blanc, Emanuelli, Jones, Kitaguchi e Weber) e 50,0% (Karch e Lasagna). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Irej, Kramer e Naranjo.

		Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Se (%)	0	44,4	-	77,1	-	28,6	-	-	-	-	0,0	-	-	-	25,0	18,8	32%
	1	-	-	16,7	-	0,0	-	0,0	-	-	57,1	-	66,0	-	31,8	3,1	25%
	2	55,6	-	6,3	-	71,4	-	100,0	-	-	42,9	-	34,0	-	43,2	21,9	47%
	3	0,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	-	-	-	0,0	56,3	14%
VPP (%)	0	100,0	-	82,2	-	100,0	-	-	-	-	0,0	-	-	-	91,7	100,0	79%
	1	-	-	80,0	-	0,0	-	0,0	-	-	91,4	-	91,7	-	77,8	100,0	63%
	2	83,3	-	75,0	-	74,1	-	100,0	-	-	75,0	-	73,9	-	79,2	70,0	79%
	3	0,0	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0	-	-	-	0,0	85,7	21%
Es (%)	0	0,0	-	72,7	-	0,0	-	-	-	-	0,0	-	-	-	9,1	0,0	14%
	1	-	-	18,2	-	12,5	-	10,0	-	-	25,0	-	33,3	-	36,4	0,0	32%
	2	50,0	-	9,1	-	87,5	-	0,0	-	-	66,7	-	66,7	-	45,5	50,0	47%
	3	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-	8,3	-	-	-	9,1	50,0	29%
VPN (%)	0	0,0	-	17,8	-	0,0	-	-	-	-	0,0	-	-	-	8,3	0,0	4%
	1	-	-	20,0	-	100,0	-	100,0	-	-	8,6	-	8,3	-	22,2	0,0	37%
	2	16,7	-	25,0	-	25,9	-	0,0	-	-	25,0	-	26,1	-	20,8	30,0	21%
	3	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0	-	25,0	-	100,0	14,3	79%

Tabela 57 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na ausência de variáveis de confundimento

		Ast	B	Co	D	Em	HS	I	Jo	KL	Ki	Kr	N	St	V	W	Média
Se (%)	0	8,5	11,8	100,0	25,0	-	4,4	-	11,8	1,5	66,7	-	-	16,2	12,5	5,6	24%
	1	61,0	0,0	-	44,1	2,5	17,6	100,0	80,9	-	16,7	39,7	55,6	45,6	62,5	8,3	41%
	2	30,5	-	-	27,9	97,5	77,9	0,0	2,9	-	16,7	55,9	44,4	33,8	25,0	8,3	35%
	3	-	83,8	-	2,9	-	-	-	-	-	98,5	-	-	-	4,4	-	77,8
VPP (%)	0	100,0	100,0	95,2	89,5	-	75,9	-	100,0	50,0	100,0	-	-	91,7	100,0	100,0	91%
	1	92,3	0,0	-	85,7	100,0	100,0	86,7	91,7	-	100,0	90,0	90,9	91,2	100,0	100,0	87%
	2	72,0	-	-	86,4	90,7	82,8	0,0	25,0	-	100,0	82,6	80,0	79,3	85,7	75,0	72%
	3	-	85,1	-	50,0	-	-	-	-	-	85,9	-	-	-	60,0	-	84,8
Es (%)	0	0,0	0,0	100,0	16,7	-	8,3	-	0,0	8,3	0,0	-	-	8,3	0,0	0,0	13%
	1	30,0	8,3	-	41,7	0,0	0,0	90,9	41,7	-	0,0	25,0	33,3	25,0	0,0	0,0	23%
	2	70,0	-	-	25,0	100,0	91,7	9,1	50,0	-	0,0	66,7	66,7	50,0	100,0	16,7	54%
	3	-	83,3	-	16,7	-	-	-	-	-	91,7	-	-	-	16,7	-	83,3
VPN (%)	0	0,0	0,0	4,8	10,5	-	25,0	-	0,0	50,0	0,0	-	-	8,3	0,0	0,0	9%
	1	7,7	100,0	-	14,3	0,0	0,0	13,3	8,3	-	0,0	10,0	9,1	8,8	0,0	0,0	13%
	2	28,0	-	-	13,6	9,3	17,2	100,0	75,0	-	0,0	17,4	20,0	20,7	14,3	25,0	28%
	3	-	14,9	-	50,0	-	-	-	-	-	14,1	-	-	-	40,0	-	15,2

Tabela 58 - Sensibilidade, especificidade e valores predictivos dos algoritmos decisoriais, de acordo com as diferentes categorias de causalidade. Resultados na presença de variáveis de confundimento

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 79% (a sensibilidade média aumentou para 32%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 82,2%; excepto Kitaguchi (0,0%). O valor predictivo negativo médio foi de 4% (a especificidade média aumentou para 14%); maior com o algoritmo de Cornelli (17,8%) e menor com os algoritmos Australiano, Emanueli, Kitaguchi e Weber (0,0%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Blanc, Dangoumau, Hsu Stoll, Irej, Jones, Karch e Lasagna, Kramer, Naranjo e Stephens.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo médio foi de 91% (a sensibilidade média aumentou para 24%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 75,0%; excepto Karch e Lasagna (50,0%). O valor predictivo negativo médio foi de 9% (a especificidade média aumentou para 13%); maior com o algoritmo de Karch e Lasagna (50,0%) e menor com os algoritmos Australiano, Blanc, Jones, Kitaguchi, Venulet e Weber (0,0%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Irey, Emanuelli, Kramer e Naranjo.

A imputação pelos algoritmos decisionais, do nível de causalidade "provável", esteve associada a um valor predictivo positivo médio de 75% (sensibilidade média de 33%), e um valor predictivo negativo médio de 25% (especificidade média de 21%).

Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 50,0%, excepto Blanc e Karch e Lasagna (0,0%). Os valores predictivos negativos variaram entre 0,0% (Hsu Stoll e Weber) e 100% (Blanc e Karch e Lasagna). Estes parâmetros não foram determinados para o algoritmo de Karch e Lasagna.

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 63% (a sensibilidade diminuiu para 25%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 80,0%; excepto Emanuelli e Irey (0,0%). O valor predictivo negativo de 37% (a especificidade média aumentou para 32%); maior com o algoritmo de Emanuelli e Irey (100%) e menor com o algoritmo Weber (0,0%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos Australiano, Blanc, Dangoumau, Hsu Stoll, Jones, Karch e Lasagna, Kramer e Stephens.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo médio foi de 87% (a sensibilidade média aumentou para 41%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 85,7%; excepto Blanc (0,0%). O valor predictivo negativo médio foi de 13% (a especificidade média aumentou para 23%); maior com o algoritmo de Blanc (100%) e menor com os algoritmos de Emanuelli, Hsu Stoll, Kitaguchi, Venulet e Weber (0,0%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Cornelli e Karch e Lasagna.

A imputação pelos algoritmos decisionais, do nível de causalidade "possível", esteve associada a valor predictivo positivo médio de 75% (um sensibilidade

média de 42%) e um valor predictivo negativo médio de 25% (especificidade média 58%).

Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 71,4%; excepto Jones (25,0%). Os valores predictivos negativos variaram entre 0,0% (Hsu Stoll e Weber) e 100% (Blanc e Karch e Lasagna). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Blanc e Karch e Lasagna.

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 79% (a sensibilidade média aumentou para 47%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 70,0%. O valor predictivo negativo médio foi de 10% (a especificidade média diminuiu para 47%); maior com os algoritmos de Emanueli e Weber (25,9% e 30,0%) e menor com o algoritmo Irey (0,0%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Blanc, Dangoumau, Hsu Stoll, Jones, Karch e Lasagna, Kramer e Stephens.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo de 72,0% (a sensibilidade média diminuiu para 35%). Todos os algoritmos apresentaram valores predictivos positivos superiores a 72,0%; excepto Irey e Jones (0,0% e 25,0%). O valor predictivo negativo médio foi de 28% (a especificidade média diminuiu para 54%); maior com o algoritmo de Irey e Jones (100% e 75,0%) e menor com o algoritmo de Kitaguchi e Emanueli (0,0% e 9,3%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Blanc, Cornelli e Karch e Lasagna.

A imputação, pelos algoritmos decisionais, do nível de causalidade "não classificável, condicional e improvável", esteve associada a um valor predictivo positivo médio de 41% (sensibilidade média de 29%) e um valor predictivo negativo médio de 59% (especificidade média 34%).

Os valores predictivos positivos variaram entre 95,9% (Karch e Lasagna) e 0,0% (Australiano, Irey, Kitaguchi e Venulet). Os valores predictivos negativos variaram entre 100% (Australiano, Irey, Kitaguchi e Venulet) e 14,1% (Karch e Lasagna). Estes parâmetros não foram determinados para o algoritmo de Cornelli, Emanueli, Hsu Stoll, Jones, Kramer e Naranjo.

Na ausência das variáveis de confundimento, o valor predictivo positivo médio foi de 21% (a sensibilidade média diminuiu para 14%); maior com o algoritmo de Weber (85,7%) e menor com o algoritmo Australiano, Kitaguchi e Venulet (0,0%). O valor predictivo negativo médio foi de 79% (a especificidade média diminuiu para 29%); maior com os algoritmos Australiano, Kitaguchi e

Venulet (100%) e menor com o algoritmo de Weber (14,3%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos de Blanc, Cornelli, Dangoumau, Emanuelli, Hsu Stoll, Irey, Jones, Karch e Lasagna, Kramer, Naranjo e Stephens.

Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo, o valor predictivo positivo de 73% (a sensibilidade média aumentou para 53%); maior com o algoritmo de Blanc e Karch e Lasagna (85,1% e 85,9%) e menor com o algoritmo de Dangoumau (50,0%). O valor predictivo negativo médio foi de 27% (a especificidade média aumentou para 58%); maior com o algoritmo de Dangoumau (50,0%) e menor com os algoritmos de Blanc e Karch e Lasagna (14,9% e 14,1%). Estes parâmetros não foram determinados para os algoritmos Australiano, Cornelli, Emanuelli, Hsu Stoll, Irey, Jones, Kitaguchi, Kramer, Naranjo e Venulet.

A acuidade dos diferentes algoritmos decisoriais pode ser avaliada visualmente através de curvas ROC (figuras 27, 28 e 29). A acuidade de um teste é tanto maior quanto mais a curva se aproxima do eixo esquerdo acompanhando depois o eixo superior (correspondente a um binómio sensibilidade/especificidade superior a 80%) e é tanto menor quanto mais a curva se aproxima da diagonal de 45^o.

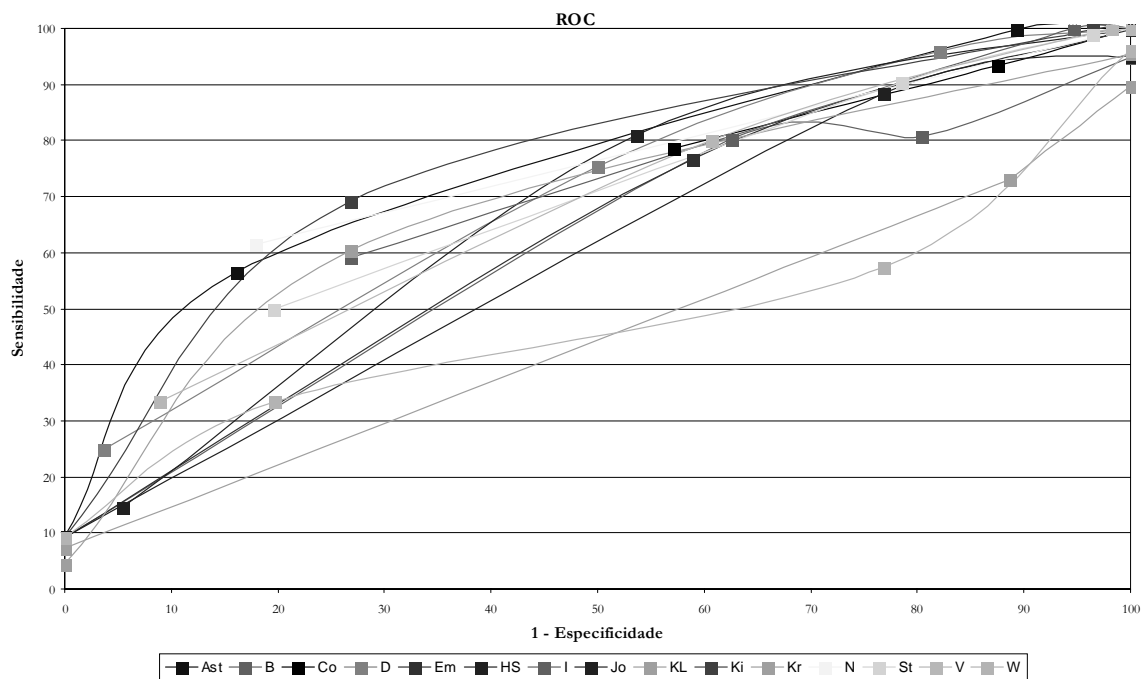
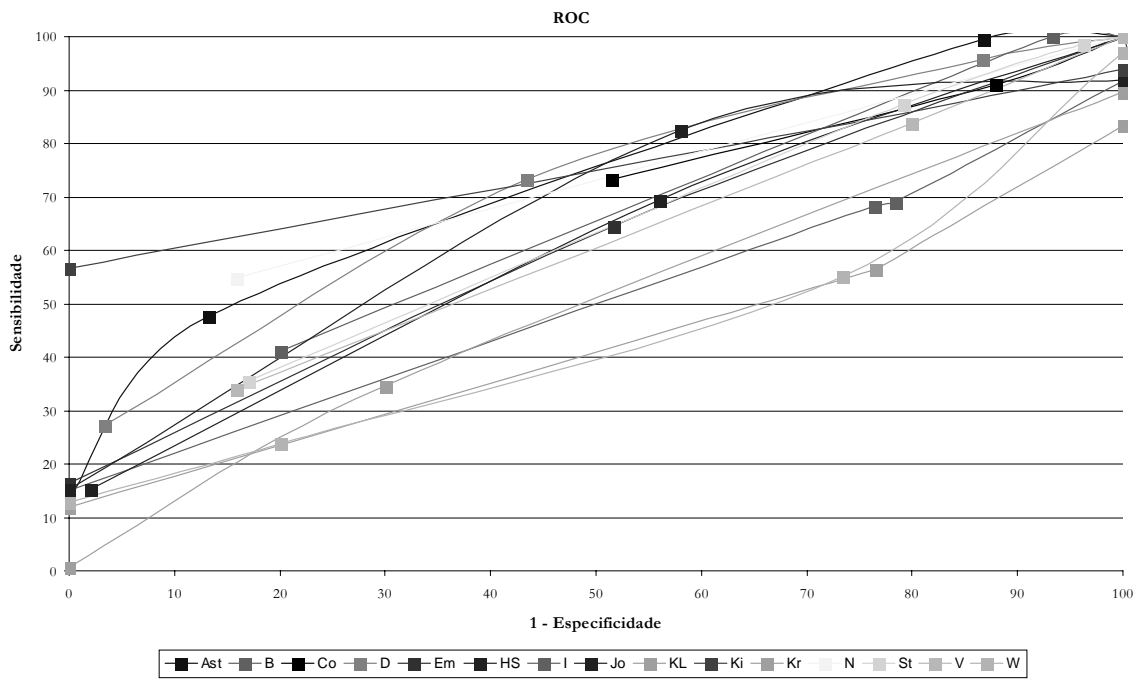
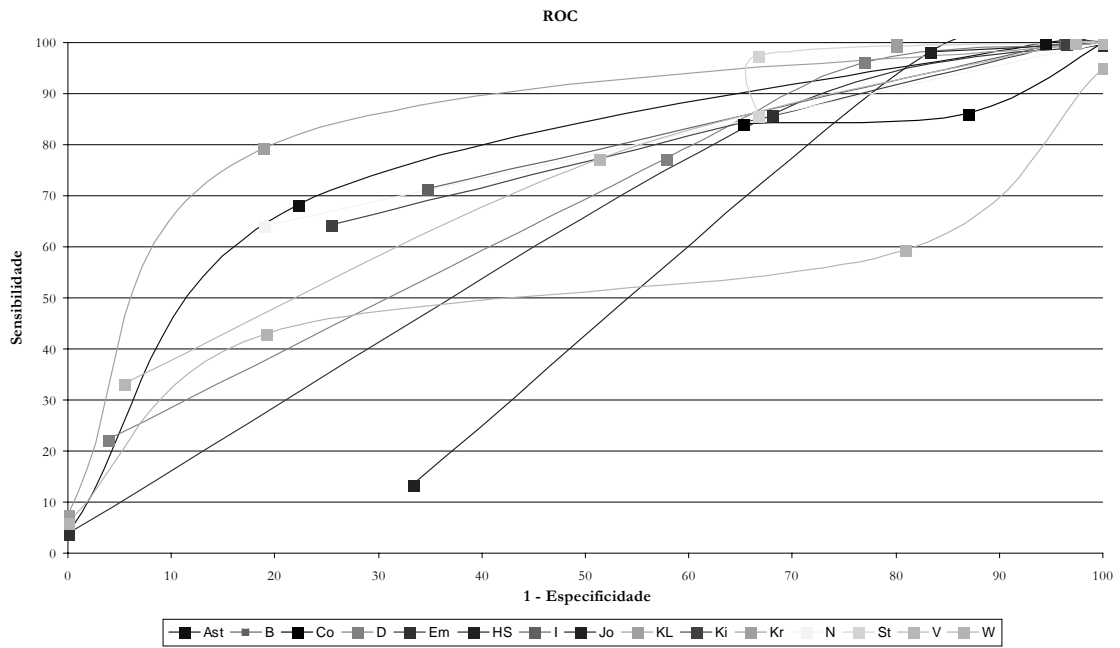


Figura 27 - Curvas ROC dos diferentes algoritmos decisoriais, na amostra total.



Na amostra total, na ausência e na presença de variáveis de confundimento identificadas os algoritmos apresentaram diferentes curvas ROC e nenhum par de algoritmos apresentou curvas ROC totalmente sobreponíveis. Para o ponto de corte definido pela categoria "Provável" os algoritmos apresentaram uma sensibilidade inferior a 70% (excepto o algoritmo de Kramer, com uma sensibilidade de 80% na ausência de variáveis de confundimento) e uma especificidade entre 70% e 80%. Para o ponto de corte definido pela categoria "Possível" os algoritmos apresentaram uma sensibilidade superior a 80% acompanhada de uma diminuição da especificidade para valores inferiores a 20%.

A análise comparativa dos diferentes grupos revela uma diminuição geral da acuidade dos algoritmos na presença de variáveis de confundimento identificadas. A acuidade dos algoritmos foi melhor na ausência de variáveis de confundimento, destacando-se os algoritmos Australiano e de Kramer pelos melhores traçados de curvas ROC. Na amostra total a acuidade foi melhor com os algoritmos Australiano e de Kitaguchi e na presença de variáveis de confundimento nenhum algoritmo apresentou boa acuidade (as curvas ROC aproximam-se muito duma diagonal de 45°).

A análise comparativa dos diferentes algoritmos decisoriais revelou discrepâncias ao nível dos critérios imputados, da interpretação dos critérios, da sua ponderação, combinação e terminologia utilizada na categorização de causalidade.

Distinguimos cinco critérios maiores de imputação, comuns à maioria dos algoritmos: a cronologia de aparecimento da manifestação adversa, a regressão com a suspensão do medicamento suspeito, o reaparecimento com a readministração, a descrição bibliográfica e a avaliação de alternativas etiológicas. O número de critérios imputados, a sua definição e as eventualidades previstas são diferentes entre os algoritmos decisoriais (tabela 6).

O algoritmo de Naranjo avalia apenas a precedência da exposição farmacológica e não a adequação do intervalo temporal. A regressão do acontecimento adverso com a suspensão do fármaco suspeito não é avaliada pelo algoritmo de Cornelli. O algoritmo de Irey não especifica o papel de uma readministração positiva na avaliação de causalidade. A descrição bibliográfica não é considerada pelo algoritmo Australiano, Cornelli, Jones e Naranjo. Relativamente à avaliação da existência de alternativas etiológicas, o algoritmo de Blanc avalia o papel das doenças relacionadas, Jones e Emanuelli consideram unicamente a condição clínica na exclusão de alternativas etiológicas. Karch e Lasagna avalia apenas a relação com a condição clínica ou "outras terapêuticas (não medicamentosas)", Cornelli e Weber avaliam apenas a relação com a condição clínica ou outros medicamentos.

Com todos os algoritmos, a precedência temporal é fundamental para desencadear a suspeita de causalidade. Com a maioria dos algoritmos, uma readministração positiva é considerada forte evidência causal, embora eticamente pouco prevalente.

Um critério de imputação por si só não é suficiente para afirmação de causalidade, mas a associação é tanto maior, quanto maior o número de critérios verificados.

A interpretação dos critérios é feita caso a caso, medicamento a medicamento, e cada critério é avaliado de modo independente dos restantes. O desconhecimento de determinada informação condiciona a avaliação dos critérios pelos algoritmos de Blanc, Cornelli, Emanuelli, Jones, Karch e Lasagna, Kramer e Weber.

A ponderação da evidência dos critérios é numérica ou implícita ao modo de combinação dos mesmos. Esta ponderação é fixa e arbitrária. É considerada o principal factor de subjectividade da imputação algorítmica, pois limita a adequação do impacto de cada sub questão à diversidade de manifestações adversas^{49,175,205,208,238,241,242}.

Esta falta de complementaridade informativa pode revelar um conhecimento deficiente do valor de cada informação no julgamento causal²³⁷ e permite questionar a necessidade de adaptação e actualização dos algoritmos ao contexto da sua utilização.

Quanto ao modo de combinação dos critérios, distinguimos algoritmos que apresentam uma análise estruturada, sobre a forma de questionários, tabelas de decisão ou chaves dicotómicas e algoritmos apenas constituídos por definições das diferentes categorias de causalidade.

A terminologia utilizada para expressar causalidade é qualitativa e quantitativamente diferente entre algoritmos, com diferente significado entre observadores. Distinguimos 21 termos diferentes, distribuídos por 4,5 ou 6 categorias de causalidade (tabela 7).

Não foi identificado um padrão nos critérios imputados pelos algoritmos, na sua interpretação, na sua ponderação, no modo de combinação e na terminologia de causalidade utilizada. Este facto é indicador da falta de um método que responda satisfatoriamente ao problema da imputação de causalidade de reacções adversas a medicamentos, confirmando a necessidade de uma análise comparativa das várias propostas.

A amostra recolhida no período de 15 meses representa um padrão de 200 notificações/ano/milhão de habitantes, originárias de 0,9% dos profissionais de saúde da sub-região centro. Estes dados estão de acordo com o padrão de notificação descrito na literatura³. A pequena percentagem de notificadores é digna de registo.

O NFC considerou 29,4% das notificações graves e 17,8% inesperadas. O estudo foi efectuado na amostra total e nestes dois sub-grupos.

Verificou-se maior prevalência de acontecimentos adversos em doentes do sexo feminino (grupo de risco conhecido), com idade média de cerca de 50 anos, peso e estatura normais para indivíduos adultos. Estes resultados mantiveram-se nos sub-grupos de suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas (tabelas 8 e 9).

As notificações foram comunicadas sobretudo por médicos de centros de saúde e farmacêuticos de oficina, maioritariamente pertencentes ao distrito de Coimbra. Estes resultados mantiveram-se nos sub-grupos, mas as suspeitas de reacções adversas graves foram predominantemente observadas por médicos de centros de saúde e hospitais (tabelas 10, 11 e 12).

Cada notificação comunicou em média 2 manifestações clínicas, sendo mais frequentes as desordens do sistema gastrointestinal, desordens da pele e anexos, desordens gerais e do sistema nervoso central e periférico (tabela13). Estes resultados estão de acordo com o descrito na literatura^{21,76,77,78,79,80}.

A gravidade das manifestações adversas esteve sobretudo relacionada com situações de incapacidade permanente ou significativa e situações que motivaram ou prolongaram uma hospitalização (tabela 14). Em mais de 80% dos casos, mesmo graves ou inesperados, as manifestações evoluíram para cura. Foi assinalado um caso grave de morte com possível relação com a manifestação adversa (tabela15).

Foram mais frequentemente identificados como suspeitos, medicamentos com actuação no sistema músculo-esquelético, no sistema cardiovascular e no sistema nervoso e anti-infecciosos de uso sistémico (tabela16). Estes resultados estão de acordo com o descrito na literatura^{21,27,66,77,78,79,81}.

Em mais de 80% dos casos, os medicamentos suspeitos foram administrados por via oral, estando a via intramuscular também associada a elevada ocorrência de acontecimentos adversos, sobretudo justificada em vacinação. As suspeitas de reacções adversas graves estiveram também associadas a elevada utilização de medicamentos por via intravenosa. Os medicamentos suspeitos encontravam-se em primeira utilização em 78,7% do total de casos; em 76,0% dos casos graves e 86,5% dos casos inesperados (tabela 17).

Registou-se a presença de medicação concomitante nos últimos 3 meses, em cerca de 70% dos casos, mesmo graves ou inesperados; em média cerca de 2,5±1,6 medicamentos por notificação, com um máximo de 11 medicamentos concomitantes (tabela 18). Estes resultados confirmam o risco acrescido de doença iatrogénica com a crescente exposição farmacológica^{13,80}.

Foram identificadas patologias concomitantes em cerca de 30% dos casos, mesmo graves ou inesperados; em média cerca de $1,8 \pm 1,0$ patologias por notificação, com um máximo de 5 patologias concomitantes. Estes valores são limitados pela falta de informação em mais de 20% dos casos (tabela 18).

O NFC suspeitou de uma interacção apenas em 1,0% dos casos, nenhum grave ou inesperado (tabela 19).

A relação causal entre a suspeita de reacção adversa notificada e a exposição ao medicamento suspeito identificado, foi predominantemente classificada pelo notificador como "provável", mesmo nos casos graves ou inesperados. Apenas em 1,4% a 3,4% (casos inesperados) das notificações, a relação causal foi classificada como "improvável"; o que está de acordo com o facto de a notificação espontânea ser um processo sensível, motivado por uma prévia suspeita de causalidade^{64,272,273}. Em mais de 20% dos casos o parecer clínico causal do notificador não foi comunicado (tabela 20).

O campo do boletim de notificação reservado a comentários foi utilizado em apenas 12,4% das notificações recebidas; 14,4% dos casos graves e 20,0% dos casos inesperados. A informação assinalada, em quaisquer dos grupos, esteve sobretudo relacionada com a comunicação do resultado de um exame auxiliar de diagnóstico, um antecedente patológico, a comunicação da regressão da manifestação adversa com dupla suspensão, o resultado da readministração de uma alternativa etiológica e o aparecimento da manifestação adversa a cada dose do medicamento suspeito administrado (tabela 21). Adicionalmente, em mais de 70% dos casos (cerca de 80% de casos graves ou inesperados), foi necessário proceder a *follow up* das notificações; em cerca de 60% dos casos relativo a informação questionada no boletim de notificação nacional (tabela 22).

Estes resultados são indicadores de fraca qualidade das notificações recebidas, e permitem questionar a adequação e a acessibilidade do Boletim de Notificação Nacional e a sensibilidade dos Profissionais de Saúde para a notificação. Podem ser justificados pelo facto de as notificações estudadas marcarem o início de actividade do NFC, traduzindo alguns casos de primeiro contacto dos profissionais de saúde da sub-região centro com o processo de notificação.

De acordo com a informação coligida para cada notificação, que constituiu a base informativa para imputação de causalidade, identificámos 82,2% de notificações esperadas ou descritas na bibliografia estabelecida para consulta; 98,8% dos casos apresentando sequência temporal com a administração do fármaco

suspeito, suspenso em 95,6% dos casos, com regressão da manifestação em 91,4% casos.

A suspensão do fármaco suspeito foi acompanhada de tratamento corrector em 24,0% dos casos e foram simultaneamente suspensos os fármacos concomitantes e/ou substituído o medicamento suspeito, respectivamente, em 10,4% e 7,8% dos casos. Desconhece-se a evolução da manifestação em 6,0% das notificações. Não foi efectuada suspensão em 3,4% das notificações, tendo ocorrido alteração da dose diária em 1,0% dos casos.

O fármaco suspeito readministrado em 8,2% dos casos, com reaparecimento da manifestação adversa em 7,8% dos casos. Identificaram-se alternativas etiológicas em 29,4% das notificações. Em 5,8%, a manifestação adversa foi localizada (tabelas 23 e 24).

No sub-grupo das suspeitas de reacções adversas graves destaca-se uma maior frequência de tratamento específico das manifestações adversas (52,1%), relativamente à amostra total e ao sub-grupo de suspeitas de reacções adversas inesperadas (tabelas 23 e 24).

Na amostra total e nos sub-grupos considerados, observámos uma grande variedade de combinações das eventualidades dos critérios imputados (tabelas 25, 26 e 27).

Assim, a análise descritiva das 500 notificações que integraram o estudo e a análise dos grupos de casos graves ou inesperados, de acordo com os diferentes campos de informação que compõem o boletim de notificação nacional, revelou que as suas características são semelhantes, registando-se nas manifestações adversas graves uma maior frequência de suspensão do medicamento suspeito acompanhada de tratamento corrector.

A avaliação de causalidade das suspeitas de reacções adversas pela introspecção global, baseada na escala de imputação da O.M.S., classificou 22% dos acontecimentos adversos como "definitivo", 35% como "provável", 29% como "possível" e apenas 14% como "improvável, condicional ou não classificável". O sub-grupo de acontecimentos adversos graves foi predominantemente classificado como "definitivo" (29%) e "provável" (37%) e o sub-grupo de acontecimentos adversos inesperados foi predominantemente classificado como "provável" (23%), "possível" (36%) e "improvável, condicional e não classificável" (20%) (tabelas 28, 29 e 30).

A utilização dos algoritmos de Karch e Lasagna, de Blanc, de Jones, de

Kramer, de Weber, de Emanuelli, de Dangoumau e de Venulet não foi possível em alguns casos devido ao tipo de informação disponível, definindo a sua capacidade de imputação (tabela 31). Esta incapacidade de imputação esteve sobretudo relacionada com a impossibilidade destes algoritmos avaliarem a informação disponível através de um conjunto rígido de questões e apreciarem os critérios com respostas do tipo Sim/Não, não adaptáveis aos casos de desconhecimento.

Quando a aplicação do mesmo algoritmo, à mesma informação, pelo mesmo ou por diferentes utilizadores, é conduzida na mesma direcção, a imputação considera-se consistente¹⁷⁵. A utilização dos algoritmos decisionais na imputação de causalidade de reacções adversas a medicamentos reclama menor variabilidade intra e inter observadores, relativamente ao método introspectivo^{196,197,202,234}. No entanto, um vez que é sempre necessário um julgamento clínico nas várias etapas de decisão, a aplicação dos algoritmos continua associada a uma variabilidade residual intra e inter-observador^{196,197,202,239}.

A aplicação duplamente cega de 5 algoritmos a uma amostra aleatória de 20 notificações, por 2 observadores, foi reprodutível em 88% dos resultados, com uma variação de apenas um nível de causalidade. De acordo com as características das 500 notificações estudadas, a aplicação dos 15 algoritmos decisionais pelo mesmo observador, foi consistente em 99,6% dos resultados, com uma variação maioritária de um nível de causalidade. A inconsistência foi superior com o algoritmo de Cornelli, embora tal não justifique o pequeno acordo com a IG verificado para este algoritmo (tabelas 32 e 33).

Assim, a imputação de causalidade das 500 notificações que integraram o estudo, decorrente da utilização de 15 algoritmos decisionais, por um investigador independente, apresentou elevada consistência para todos os algoritmos. A comparação dos resultados da imputação de causalidade na amostra total e nos subgrupos considerados, com características semelhantes, é também indicadora de elevada consistência na imputação.

A consistência é fundamental para uma avaliação correcta, mas não suficiente. O acordo de resultados não significa que a avaliação seja válida, porque o(s) avaliador(es) pode(m) cometer sistematicamente os mesmos erros¹⁹¹.

Na ausência de uma referência externa universalmente aceite para validação dos resultados ("gold standard"), a validade da imputação algorítmica foi analisada por comparação com a avaliação de causalidade obtida pela introspecção global, considerada o padrão de referência. A sua validade interna baseia-se na pequena probabilidade de o consenso de especialistas produzir resultados diferentes em condições semelhantes. A sua validade externa permanece por estudar^{201,230}. Esta estimativa da verdade está sujeita a críticas, nomeadamente pelo facto de o julgamento introspectivo sofrer viéses intrínsecos, não controláveis, que limitam a sua consistência e reprodutibilidade, condicionando o seu valor informativo¹⁶⁵. É, no entanto, indispensável, não se conhecendo alternativa igualmente eficaz de validar a imputação de causalidade¹⁷⁵.

A precisão da comparação de resultados é também limitada pelo facto de os termos utilizados para categorizar causalidade serem qualitativa e quantitativamente diferentes e o mesmo termo não possuir o mesmo significado entre métodos. A comparação de resultados é baseada numa correspondência entre os termos utilizados pelos algoritmos seleccionados e os termos utilizados pela introspecção global, desenvolvida para o estudo (tabela 34).

O acordo médio entre a imputação de causalidade obtida pela IG e resultante da utilização dos diferentes algoritmos foi de 43%. Este acordo variou com os níveis de causalidade. Nenhum algoritmo apresentou 100% de acordo com a IG, para nenhum nível de causalidade (tabela 35).

O acordo com a IG foi superior para os níveis "provável" e "possível", também os mais frequentemente imputados pela IG. Os níveis de causalidade de exclusão de uma RAM ("improvável, condicional e não classificável") foram os menos frequentemente imputados pela IG e com menor acordo entre a IG e os algoritmos decisoriais (tabela 35).

Os resultados médios foram semelhantes nos sub-grupos de suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas, embora para os casos graves tenham sido predominantemente imputados pela IG os níveis "definitivo" e "provável" (tabela 35).

Para cada algoritmo, o acordo com a imputação de causalidade resultante da IG foi diferente na amostra total e nos sub-grupos considerados. Nos casos inesperados, os algoritmos de Blanc e de Karch e Lasagna apresentaram a maior variação no acordo com a IG (diminuição de 17% e 18%, respectivamente), relativamente ao acordo verificado na amostra total (tabela 35).

Houve igualmente uma falta de acordo geral entre os diferentes algoritmos. Nenhum par de algoritmos apresentou 100% de acordo entre si e nenhuma reacção adversa foi igualmente imputada por todos os algoritmos (tabelas 36, 37 e 38).

O acordo entre os algoritmos foi diferente na amostra total e nos sub-grupos considerados. O acordo médio variou entre cerca de 20% e 59%, na amostra total e nos casos graves; e variou entre 14% e 48% nos casos inesperados. Nos casos inesperados, os algoritmos de Blanc e de Karch e Lasagna apresentaram igualmente a maior variação no acordo médio com os restantes algoritmos (diminuição de 30%), relativamente ao acordo verificado na amostra total (tabelas 36, 37 e 38).

Não foi identificado um padrão nos resultados produzidos pelos diferentes algoritmos, o que evidencia a sua falta de equivalência.

Considerando a análise de acordo com a possível interferência de variáveis de confundimento, importa referir a existência de dois tipos de variáveis interferentes: as variáveis de confundimento (que produzem confundimento) e as variáveis modificadoras de efeito (que produzem interacção). "Enquanto as primeiras traduzem um desajustamento na comparação dos grupos, as segundas fazem parte do modelo causal, ou seja, são também uma variável exposição que modifica a variável resposta, mesmo quando os grupos estão ajustados"²⁷¹.

As variáveis interferentes podem ser simultaneamente de confundimento e modificadoras de efeito. Uma limitação da análise prende-se com o facto de não ser possível determinar se as variáveis além de confundimento, exercem interacção (variáveis que modificam simultaneamente a imputação pela introspecção global). Uma vez que se convencionou a introspecção global como padrão de referência, as variáveis serão consideradas de confundimento.

Verificámos um acordo médio entre os algoritmos e a IG superior na ausência de confundimento (51%), relativamente ao acordo observado no total da amostra (43%) e nos grupos B (39%) e C (42%). As variáveis de confundimento diminuem o acordo com a IG, comprometendo o estabelecimento de causalidade pelos algoritmos decisionais (tabela 39). A variação do acordo com a IG, pela presença de variáveis de confundimento, foi diferente para cada algoritmo, o que mais uma vez evidencia a falta de equivalência entre os diferentes algoritmos.

Os resultados foram semelhantes no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas graves, apesar da elevada proporção de variáveis de confundimento em relação à amostra total, possivelmente resultantes de maior frequência de instituição de tratamento corrector neste tipo de manifestações adversas. As suspeitas de reacções adversas inesperadas constituem o grupo C, pelo que o acordo médio com a IG foi inferior (38%). (tabela 40).

Na análise por níveis de causalidade, verificámos que na ausência de variáveis de confundimento, os níveis de causalidade mais frequentemente imputados pela IG foram "definitivo" e "provável", com maior acordo médio com os algoritmos decisionais. Na amostra total e na presença de variáveis de confundimento (grupo C), foram mais frequentemente imputados pela IG os níveis "provável" e "possível", com maior acordo médio com os algoritmos (tabela 41).

Os níveis de causalidade de exclusão de uma RAM ("improvável, condicional e não classificável") foram mais frequentemente imputados pela IG na presença de variáveis de confundimento; com maior acordo médio com os algoritmos decisionais neste sub-grupo (tabela 41).

O confundimento afecta todos os níveis de causalidade. Uma vez as variáveis de confundimento estão associadas a um aumento da frequência dos níveis inferiores de imputação e são responsáveis por uma diminuição no acordo entre os algoritmos e a IG, a sua presença compromete a sensibilidade e especificidade dos algoritmos decisionais.

Os resultados foram semelhantes no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas graves. As suspeitas de reacções adversas inesperadas constituem o grupo C, pelo que foram mais frequentemente imputados os níveis inferiores de causalidade, com maior acordo médio com a IG (tabela 42).

A estratificação das notificações de acordo com as combinações das eventualidades dos 5 critérios maiores de imputação e a existência ou não de reacção local, permitiu identificar as variáveis que exercem confundimento na imputação de causalidade de cada algoritmo decisional. As variáveis identificadas foram, por ordem decrescente da frequência relativa na amostra estudada: a existência de alternativas etiológicas, o tratamento simultâneo com a suspensão, a ausência de descrição bibliográfica, casos de alternativas etiológicas não claramente estabelecidas, suspensão simultânea de medicamentos concomitantes, suspensão com substituição do medicamento suspeito, readministração

positiva, desconhecimento da evolução com a suspensão do medicamento suspeito, sequência temporal muito sugestiva, reacção local e ausência de suspensão do medicamento suspeito (tabela 43). Para os algoritmos seleccionados, na amostra estudada, foram identificadas em média 52% de notificações com variáveis de confundimento (tabela 44).

O número e o tipo de variáveis de confundimento variam para cada algoritmo e a extensão com que afectam o acordo com a IG também. As principais insuficiências identificadas para cada algoritmo na análise comparativa teórica efectuada estão associadas ao maior grau de confundimento identificado.

Para cada algoritmo, a combinação de duas ou três das variáveis de confundimento pode aumentar, diminuir ou anular o confundimento exercido individualmente (figuras 12 a 26).

Assim, o confundimento na imputação de causalidade de cada algoritmo relativamente à IG, parece estar relacionado com uma diferença no valor informativo da combinação de variáveis (que constituem eventualidades dos critérios de imputação), que cada uma das modalidades considera no diagnóstico de uma reacção adversa (tabela 46).

A análise é limitada pela exclusão de 32 notificações adversas, correspondendo a estratos com menos de 4 casos e sem possibilidade de agrupamento, pela dificuldade de determinação de medidas de associação. Não foi, por isso, estudada a possibilidade de confundimento pela alteração da dose diária, ausência de regressão com a suspensão, sequência temporal desconhecida ou negativa e readministração negativa. Do mesmo modo, os critérios menores de imputação como a existência de antecedente análogo, o resultado de um exame complementar, a existência de factores de risco, etc., não foram considerados na estratificação, não sendo igualmente estudada a possibilidade de exercerem confundimento na imputação de causalidade pelos algoritmos decisoriais.

Com os algoritmos de Stephens e Venulet, a identificação de variáveis de confundimento é limitada pelo facto de estes algoritmos apresentarem um elevado conjunto de possibilidades de resposta para os critérios maiores de imputação e para critérios considerados menores (início imediato, antecedente análogo, factores de risco, etc.), não consideradas na estratificação.

O acordo entre a avaliação de causalidade obtida pelos algoritmos e pela IG diminuiu em média 7% com a interferência das variáveis de confundimento

identificadas para cada algoritmo, esperando-se um acordo médio máximo de 50% na ausência de confundimento. O algoritmo de Stephens foi o único em que o acordo com a IG aumentou com a interferência identificada (tabela 44).

Mesmo ajustado para o confundimento identificado, os algoritmos decisoriais não revelam um acordo médio com a IG superior a 50% (acordo máximo com o algoritmo de Hsu Stoll - 58%). Este facto evidencia um problema estrutural dos algoritmos também na avaliação das notificações adversas com características consideradas padrão (sem confundimento identificado), que estará relacionado com a selecção, ponderação e/ou combinação das eventualidades dos critérios de imputação.

Os resultados foram semelhantes no sub-grupo de suspeitas de reacções adversas graves. Para as suspeitas de reacções adversas inesperadas, a proporção média de notificações com variáveis de confundimento identificadas foi superior (73%) à proporção média na amostra total (52%) e nos casos graves (54%), verificando-se maior diminuição do acordo médio (13%) com a interferência das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo (tabela 45).

Não foi possível identificar as variáveis que exercem confundimento na imputação de causalidade de cada algoritmo, associadas aos diferentes níveis de imputação, uma vez que o reduzido tamanho de cada estrato aumenta o número de casos sem resultados num dos grupos comparados (acordo com a IG e desacordo com a IG). Do mesmo modo, não foi estudado o acordo com a avaliação de causalidade obtida pela IG, ajustado para o confundimento identificado, por níveis de imputação.

A avaliação de causalidade pelos algoritmos decisoriais depende da sua sensibilidade e especificidade, estabelecendo o seu valor diagnóstico na imputação individual de reacções adversas a medicamentos. A sensibilidade, especificidade e valores predictivos da imputação algorítmica foram determinados por comparação com os resultados da imputação de causalidade obtidos pela introspecção global.

Os algoritmos apresentaram elevada sensibilidade (média 93%; valor predictivo positivo de 89%) e pequena especificidade (média 7%; valor predictivo negativo de 31%). A elevada sensibilidade da imputação algorítmica, apesar do moderado acordo com a IG (média 43%), evidencia um menor poder de resolução dos algoritmos entre níveis de causalidade próximos.

Na ausência de variáveis de confundimento, a sensibilidade média foi mais elevada (97%; valor predictivo positivo de 92%) e a especificidade média diminuiu ligeiramente (5%; valor predictivo negativo de 28%). Na presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo decisional, a sensibilidade média diminuiu (90%; valor predictivo positivo de 87%) e a especificidade média diminuiu ligeiramente (média 6%; valor predictivo negativo de 19%) (tabela 47).

Mesmo na presença de variáveis de confundimento, os algoritmos decisoriais apresentam uma sensibilidade média da ordem dos 90%, mas a especificidade média foi da ordem dos 6%.

O melhor resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo (em que se verifica simultaneamente uma sensibilidade e especificidade superiores à média na amostra total e valores predictivos elevados), foi obtido com o algoritmo Australiano e de Dangoumau, independentemente da presença de variáveis de confundimento.

Nos sub-grupos de acontecimentos adversos graves ou inesperados, a determinação destes parâmetros é limitada pela pequena dimensão das amostras de notificações (n=137 e n= 80), ainda subdivididas de acordo com a ausência e presença das variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo. A precisão da análise é menor nestes grupos (maiores I.C. 95%). Para os casos inesperados, com alguns algoritmos não foi possível determinar alguns parâmetros na ausência ou presença de confundimento, o que influencia os resultados médios (tabelas 48 e 49).

Nos casos graves os resultados foram semelhantes ao total da amostra; a sensibilidade média foi de 92% e a especificidade média foi de 8%. Na ausência de variáveis de confundimento não houve exclusão de reacções adversas, os algoritmos apresentaram uma especificidade média de 0%. Nos casos inesperados, a maior proporção de variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo (média 73%), relativamente à amostra total, é traduzida numa menor sensibilidade dos algoritmos (média 83%) e maior especificidade (média 21%).

Em ambos os sub-grupos, nenhum algoritmo apresentou um bom resultado conjunto sensibilidade/valor predictivo positivo e especificidade/valor predictivo negativo, independentemente da presença de variáveis de confundimento.

Todos os algoritmos, excepto Blanc, Karch e Lasagna e Weber, apresentaram uma sensibilidade superior a 85,0% e valores predictivos positivos superiores a 78,8%, independentes da presença de variáveis de confundimento, na amostra total e nos casos graves ou inesperados.

Teoricamente, considera-se que a sensibilidade e especificidade de um teste são independentes da prevalência da condição a diagnosticar, isto é, são características operacionais ou intrínsecas do teste²⁶⁴. Na prática, a sensibilidade e especificidade do teste podem variar com as características dos doentes, neste caso, as características dos acontecimentos adversos, porque o diagnóstico dos diferentes tipos de reacções adversas varia com a prevalência das suas características.

Uma vez que as variáveis de confundimento identificadas para cada algoritmo constituem eventualidades dos critérios imputados e as diversas combinações estão associadas a diferentes níveis de imputação, determinou-se também a sensibilidade, especificidade e valores predictivos de cada nível de imputação.

A probabilidade de diagnosticar uma reacção adversa, dados os resultados de um teste, é designada valor predictivo do teste. A análise dos valores predictivos dos diferentes níveis de imputação é importante, na medida em que determina o peso relativo da informação considerada no diagnóstico de uma reacção adversa.

A sensibilidade, especificidade e valores predictivos de cada nível de imputação apresentaram uma grande variedade entre os diferentes algoritmos decisionais.

Para alguns algoritmos não foi possível a determinação destes parâmetros para alguns níveis de imputação, pelo facto de a estratificação diminuir o tamanho de cada estrato, não existindo resultados para determinação destas medidas. Este facto pode ter influenciado a média de resultados.

Na amostra total, para as categorias de causalidade "definitivo, provável e possível", a imputação pelos algoritmos decisionais esteve associada a um valor predictivo positivo superior a 66,7%. O valor predictivo negativo da categoria "não classificável, condicional e improvável", foi superior a 66,7% com o algoritmo Australiano, Irey, Kitaguchi e Venulet (tabela 50)

Na ausência de variáveis de confundimento para as categorias de causalidade "definitivo, provável e possível", a imputação pelos algoritmos decisionais

esteve associada a um valor predictivo positivo superior a 68,0%. O valor predictivo negativo da categoria "não classificável, condicional e improvável", foi superior a 66,7% com o algoritmo Australiano, Irey, Kitaguchi e Venulet (tabela 51)

Na presença de variáveis de confundimento para as categorias de causalidade "definitivo, provável e possível", a imputação pelos algoritmos decisionais esteve associada a um valor predictivo positivo superior a 66,7%. O valor predictivo negativo da categoria "não classificável, condicional e improvável", foi superior a 83,3% com o algoritmo Australiano e Irey (tabela 53).

O melhor binómio valor predictivo positivo/valor predictivo negativo, independente da presença de variáveis de confundimento, foi obtido com o algoritmo Australiano e Irey. Apenas para os algoritmos Australiano, Dangoumau e Weber foi possível calcular os parâmetros para todos os níveis de causalidade. Tendo em conta que o melhor resultado conjunto sensibilidade/especificidade, independente da presença de variáveis de confundimento, foi obtido com o algoritmo Australiano e Dangoumau, o algoritmo Australiano destaca-se por apresentar os melhores resultados globais sensibilidade/especificidade/valores predictivos na imputação de causalidade de reacções adversas a medicamentos, para a amostra total estudada.

Para as suspeitas de reacções adversas graves e inesperadas, a pequena dimensão dos sub-grupos limitou ainda mais o tamanho de cada estrato; não existindo, nalguns casos, resultados para a determinação da sensibilidade, especificidade e valores predictivos. Este facto pode ter influenciado a média de resultados.

Na amostra total de manifestações graves, para as categorias de causalidade "definitivo, provável e possível", a imputação pelos algoritmos decisionais esteve associada a um valor predictivo positivo superior a 86,0%. O valor predictivo negativo da categoria "não classificável, condicional e improvável", foi de 100% com o algoritmo Australiano (tabela 53).

Na ausência de variáveis de confundimento, para as categorias de causalidade "definitivo, provável e possível", a imputação pelos algoritmos decisionais esteve associada a um valor predictivo positivo superior a 83,3%. O valor predictivo negativo da categoria "não classificável, condicional e improvável", foi de 100% com o algoritmo Australiano (tabela 54).

Na presença de variáveis de confundimento, para as categorias de causalidade "definitivo, provável e possível", a imputação pelos algoritmos decisionais

esteve associada a um valor predictivo positivo superior a 77,8%. O valor predictivo negativo da categoria "não classificável, condicional e improvável" foi de 25% com o algoritmo de Stephens, não sendo determinado com o algoritmo Australiano (tabela 55).

Nenhum algoritmo apresentou bom binómio valor predictivo positivo/valor predictivo negativo, independentemente da presença de variáveis de confundimento. Apenas para os algoritmos de Dangoumau e Weber foi possível calcular os parâmetros para todos os níveis de causalidade. Tendo em conta que nenhum algoritmo apresentou um bom resultado conjunto sensibilidade/especificidade, não se destaca nenhum algoritmo com bons resultados globais na imputação de causalidade de reacções adversas graves.

Na amostra total de manifestações inesperadas, verificou-se maior variação de resultados. O sub-grupo é menor e apresenta maior proporção de confundimento, pelo que a estratificação se traduz num maior número de casos sem resultados para determinação da sensibilidade, especificidade e valores predictivos.

Para as categorias de causalidade "definitivo, provável e possível", a imputação pelos algoritmos decisoriais esteve associada a um valor predictivo positivo superior a 71,4%, excepto com o algoritmo de Emanuelli (valor predictivo positivo de 50,0% para a categoria "provável"), Blanc e Irey (valor predictivo positivo de 0,0% para a categoria "provável") e Jones (valor predictivo positivo de 25,0% para a categoria "possível"). O valor predictivo negativo da categoria "não classificável, condicional e improvável", foi de 100% com o algoritmo Australiano, Irey, Kitaguchi e Venulet (tabela 56).

Na ausência de variáveis de confundimento, para as categorias de causalidade "definitivo, provável e possível", a imputação pelos algoritmos decisoriais esteve associada a um valor predictivo positivo superior a 70,0%; excepto com o algoritmo de Emanuelli e Irey (valor predictivo positivo de 0,0% para a categoria "provável") e Kitaguchi (valor predictivo positivo de 0,0% para a categoria "possível"). O valor predictivo negativo da categoria "não classificável, condicional e improvável"; foi de 100% com o algoritmo Australiano, Kitaguchi e Venulet, não sendo determinado com o algoritmo de Irey (tabela 57).

Na presença de variáveis de confundimento, para as categorias de causalidade "definitivo, provável e possível", a imputação pelos algoritmos decisoriais esteve associada a um valor predictivo positivo superior a 72,0%; excepto com o

algoritmo de Blanc (valor predictivo positivo de 0,0% para a categoria "provável"), Irej (valor predictivo positivo de 0,0% para a categoria "possível") e Jones (valor predictivo positivo 25,0% para a categoria "possível"). O valor predictivo negativo da categoria "não classificável, condicional e improvável", foi de 50,0% com o algoritmo de Dangoumau; não sendo determinado com o algoritmo Australiano, Irej, Kitaguchi e Venulet (tabela 58).

Nenhum algoritmo apresentou bom binómio valor predictivo positivo/valor predictivo negativo, independentemente da presença de variáveis de confundimento. Apenas para o algoritmo de Weber foi possível calcular os parâmetros para todos os níveis de causalidade. Tendo em conta que nenhum algoritmo apresentou um bom resultado conjunto sensibilidade/especificidade, não se destaca nenhum algoritmo com bons resultados na imputação de causalidade de reacções adversas inesperadas.

As curvas ROC que definem a acuidade dos algoritmos decisoriais foram diferentes entre algoritmos e de acordo com a ausência ou a presença de variáveis de confundimento. Verificou-se uma diminuição geral da acuidade dos algoritmos na presença de variáveis de confundimento identificadas.

Nenhum algoritmo apresentou boa acuidade na amostra total e independentemente da presença de variáveis de confundimento. Mesmo variando os pontos de corte estabelecidos para considerar uma notificação como reacção adversa, os algoritmos não apresentam boa acuidade, não se destacando nenhum algoritmo de referência.

Estabeleceu-se como objectivo da presente investigação, analisar comparativamente os diversos algoritmos decisionais e caracterizar a imputação de causalidade decorrente da sua utilização, validando a sua utilidade no diagnóstico de reacções adversas a medicamentos.

A análise teórica comparativa dos diferentes algoritmos não revelou um padrão nos critérios imputados, na sua interpretação, na sua ponderação, no modo de combinação e na terminologia de causalidade utilizada.

Este facto é indicador da falta de um método que responda satisfatoriamente ao problema da imputação de causalidade de reacções adversas a medicamentos, confirmando a necessidade de uma análise comparativa das várias propostas.

A falta de complementaridade informativa dos algoritmos analisados permite questionar a necessidade da sua adaptação e actualização ao contexto de utilização.

A análise descritiva efectuada das notificações que integraram o estudo revelou que as suas características estão de acordo com as situações descritas internacionalmente como as mais prevalentes em notificação espontânea.

A análise descritiva efectuada da amostra total e a análise dos grupos estabelecidos de casos graves ou inesperados revelou que as suas características são semelhantes, registando-se nas manifestações adversas graves uma maior frequência de suspensão do medicamento suspeito acompanhada de tratamento corrector.

A avaliação da imputação de causalidade das notificações decorrente da utilização de 15 algoritmos decisionais por um investigador independente, apresentou elevada consistência para todos os algoritmos.

A comparação dos resultados da imputação de causalidade na amostra total e nos subgrupos considerados, com características semelhantes, é também indicadora de elevada consistência na imputação.

A avaliação da imputação de causalidade duplamente cega de uma amostra aleatória de 20 notificações, decorrente da utilização de 5 algoritmos decisionais pelo investigador e por um médico especialista em Medicina Interna, apresentou elevada consistência.

A comparação sistemática dos resultados da imputação de causalidade pelos algoritmos decisionais com os obtidos pelo consenso de especialistas, revelou-se um importante instrumento de validação da imputação algorítmica.

Não se destaca nenhum algoritmo de referência, com boa acuidade e simultaneamente com elevado acordo com a IG, elevada sensibilidade, elevada especificidade e elevados valores predictivos, independentes da presença de variáveis de confundimento identificadas, para a amostra total estudada e para os casos graves ou inesperados.

Os algoritmos decisionais e a introspecção global não podem ser usados de forma substitutiva na imputação de causalidade de reacções adversas a medicamentos, isto é, não são mutuamente exclusivos.

Os algoritmos decisionais não constituem uma alternativa definitiva de imputação de causalidade de reacções adversas a medicamentos.

Alguns algoritmos poderão revelar-se úteis no auxílio do julgamento introspectivo, facilitando o consenso em casos de desacordo e como estratégia de análise sistemática da notificação (definindo a informação mais relevante no diagnóstico de reacções adversas a medicamentos e consequentemente verificando a adequação e a acessibilidade do boletim de notificação e a sensibilidade dos profissionais de saúde à importância da notificação).

A eventual utilização de alguns algoritmos como parte inicial de um processo de sinalização, tirando partido da sua elevada sensibilidade, terá de ser combinada com outras metodologias epidemiológicas^{274,275} para compensar a sua pequena especificidade.

1. BATEL-MARQUES, F.J. Farmacoepidemiologia. Conceitos, métodos e aplicações. 1990. Provas de Aptidão Pedagógica. Acessível na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Portugal.
2. Viewpoint. Watching for safer medicines. Part I. The Uppsala Monitoring Center 2002.
3. MEYBOOM, R.H.B. [et al.] - Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf.* 21: 6 (1999) 429-445. Co-autores: EGBERTS, A.C.G.; GRIBNAU, F.W.J.; HEKSTER, Y.A.
4. WIHOLM, B-E - New approaches to Pharmacovigilance and alternative strategies. IN: *Drug Surveillance: International cooperation. Past, present and future. Proceedings of the XXVIIth CIOMS Conference.* Geneva, Switzerland. 1993. Ed by Bankowski Z. And Dunne J.F.
5. GHARAIBEH, M.N. [et al.] - Adverse drug reactions: a review. *Drug Inf J.* 32 (1998) 323-338.
6. EDWARDS, I.R.; BIRIELL, C. - Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 10: 2 (1994) 93-102.
7. EVANS, S.R. [et al.] - Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 28 (1994) 523-7. Co-autores: PESTOTNIK, S.L.; CLASSEN, D.C.; HORN, S.D.; BASS, S.B.; BURKE, J.P.
8. Pharmacovigilance in International Health. Chapter 6. IN: *The Importance of Pharmacovigilance Safety Monitoring of Medical Products.* W.H.O. Uppsala Monitoring Center. 2002.
9. WALLER, P.C.; EVAN, S.J.W. - A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 12 (2003) 17-29.
10. NUNES, R. - Ética na relação com o doente. IN: SERRÃO, D. e NUNES, R. *Ética em Cuidados de Saúde.* Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto Editora. 1998.
11. MEYBOOM, R.H.B.; LINDQUIST, M.; EGBERTS, A.C.G. - An ABC of drug-related problems. *Dug Saf.* 22: 6 (2000) 415-423.
12. DANAN, G. - Consensus meetings on causality assessment of drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 7: (1988) 132-136.
13. Center for Drug Evaluation and Research. U.S. Food and Drug Administration - Preventable Adverse Drug Reactions: a focus on drug interactions. [Em linha]. [Consult.12 Junho 2002]. Disponível na <http://www.fda.gov/cder/drug/drugsReactions/default.html>
14. AVORN, J. - Putting adverse drug events into perspective. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 277: 4 (1997) 341-342.
15. LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. - Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 279: 15 (1998) 1200-1205.
16. EINARSON, T.R. - Drug related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 27 (1993) 832-840.
17. MUEHLBERGER, N.; SCHNEEWEISS, S.; HASFORD, J. - Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 6: suppl 3 (1997) S71-S77.
18. CLASSEN, D.C. [et al.] - Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 277: 4 (1997) 301-306. Co-autores: PESTOTNIK, S.L.; EVANS, R. S.; LLOYD, J.F.; BURKE, J.P.

-
19. BRENNAN, T.A. [et al.] - Incidence of adverse drug events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard medicam practice study I. *N Engl J Med.* 324: 6 (1991) 370-376. Co-autores: LEAPE, L.L.; LAIRD, N.M.; HEBERT, L.; LOCALIO, A.R.; LAWTHERS, A.G.; NEWHOUSE, J.P.; WEILER, P.C.; HIATT, H.H.
 20. FIGUEIRAS, A.[et al.] - Influence of Physician's attitudes on reporting adverse drug events. *Medical Care.* 37: 8 (1999) 809-814. Co-autores: TATO, F.; FONTAINAS, J.; GESTAL-OTERO, J. J.
 21. MORIDE, Y. [et al.] - Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol.* 43 (1997) 177-181. Co-autores: HARAMBURU, F.; REQUEJO, A.; BEGAUD, B.
 22. STROM, B.L. [et al.] - Postmarketing studies of drug efficacy: why? *Am J.Med.* 78 (1985) 475-80.
 23. BÉNICHOU, C.: Imputability of unexpected or toxic drug reactions. *Adverse Drug Reactions. A practical guide to Diagnosis and Management.* 1994 . John Wiley & Sons Ltd. Pg. 271-275.
 24. RAWLINS, M.D. - The challenge to pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 4 (1995) 5-9.
 25. STEPHENS, M.D.B. - Introduction. IN: STEPHENS, M.D.B.; TALBOT, J.C.C.; ROUTLEDGE, P.A. - *Detection of new adverse drug reactions.* 2nd ed Macmillan Reference Ltd, UK. 1988.
 26. PITA, J.R. - Paleopatologia e Medicina pré-técnica. IN: *História da Farmácia.* PITA J.R. 2000. Ed. Minerva, 2ª edição.
 27. BRANDÃO, F. E OSSWALD, W. Iatrogenia Medicamentosa. Capítulo 78. IN: *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas. Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. II volume.* Coord. GARRETT, H.J.; OSSWALD, W. e GUIMARÃES, S.Porto Editora. 3ª Ed. 1997.
 28. VENNING, G.R. - Identification of adverse drug reactions to new drugs. I: What have been the important adverse reactions since thalidomide? *BMJ: British Medical Journal* 286 (1983) 199-202.
 29. STROM, B. L. - What is Pharmacoepidemiology? IN: STROM B.L. *Pharmacoepidemiology.* John Wiley & Sons. 2nd Ed. 1994.
 30. McBRIDE, W.G. - Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 2 (1961) 1538.
 31. WILLIG, S. and RUGER, J. - Pharmacoepidemiology: A view from the US Courtroom. IN: STROM B.L. *Pharmacoepidemiology.* John Wiley & Sons. 2nd Ed. 1994.
 32. SHAPIRO, S. - Problems in the detection and quantification of adverse drug reactions. *Drug Inf J.* 18: 3/4 (1984) 251-254.
 33. MUGGLETON, E. Thalidomide - a regret of the past, but a hope for the future? [Em linha]. [Consult. 12 Fevereiro 2003]. Disponível na www.studentbmj.com/back_issues/1099/education/368.html
 34. ROUTLEDGE, P. - 150 years of Pharmacovigilance. *Lancet.* 351 (1998) 1200-1201.
 35. BALFOURD, N.W. - How to report suspected adverse drug reactions (ADR). Chapter 8. IN: MICHAEL, D.R.: *Drug Safety - A shared responsibility.* Glaxo Group Research - Churchill Livingstone.
 36. INMAN, B. - 30 Years in postmarketing surveillance. A personal perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Safe.* 2: (1993) 239-258.
 37. VENULET, J. - The WHO Drug Monitoring Programme: The Formative Years (1968-1975). IN: *Drug Surveillance: International cooperation. Past, present and future. Proceedings of the XXVIIth CIOMS Conference.* Geneva, Switzerland. 1993. Ed by Bankowski Z. And Dunne J.F.
 38. [Anonimous]. WHO Programme for International Drug Monitoring. [Em linha]. [Consult. Julho 2003]. Disponível na www.who-umc.org/
 39. NUNES, A.M.C. - O Sistema de Farmacovigilância em Portugal - sua criação e desenvolvimento. *Cadernos de Saúde Pública.* 14: 4 (1998) 725-33.
 40. MOORE, M. [et al.] - Communication in Pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 3 (1994) 151-155. Co-autores: MONTERO, D.; COULSON, R.; ABAJO, F.; KREFT-JAIS, A.; BIRON, A.; PALOP, R.
 41. [Anonimous]. Principles of providing the World Health Organization with Pharmacovigilance information. CPMP/PhvWP/053/98. [Em linha]. [Consult. Julho 2002]. Disponível na <http://www.emea.eu.int/>

-
42. BEGAUD, B. and MOORE, N. - Pharmacovigilance Centres. IN: STEPHENS, M.D.B.; TALBOT, J.C.C.; ROUTLEDGE, P.A. - Detection of new adverse drug reactions. 2nd ed Macmillan Reference Ltd, UK. 1988.
 43. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. ICH - topic E2A. [Em linha]. [Consult. 10 Julho 2002]. Disponível na <http://www.ich.org>
 44. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration - Managing the risks from medical product use. Creating a risk management framework. [Em linha]. [Consult. 10 Julho 2002]. Disponível na <http://www.fda.gov/medwatch.html>
 45. RAWLINS, M.D.; FRACCHIA, G.N.; RODRIGUEZ-FARRE, E. - Euro-ADR: Pharmacovigilance and research. A European perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1 (1992) 261-268.
 46. [Anonymous]. Side Effect - Adverse Reaction; comments. [Em linha]. [Consult. 13 Julho 2001]. Disponível na www.who.umc.org/defs.html
 47. O'NEILL, R. - Biostatistical considerations in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology: linking quantitative risk assessment in pre-market licensure application safety data, pos-market alert reports and formal epidemiological studies. *Stat Med.* 17 (1998) 1851-1858.
 48. SHAPIRO, S. and KAUFMAN, D. Monitoring and Assessment of Adverse Drug Effects. CIOMS Working Group Report. Geneva. 1986.
 49. MEYBOOM, R.H. [et al.] - Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 17: 6 (1997) 374-389. Co-autores: HEKSTER, Y.A.; EGBERTS, A.C.; GRIBNAU, F.W.; EDWARDS, I.R.
 50. MANN, R.D. - Prescription-event monitoring - recent progress and future horizons. *Br J Clin Pharmacol.* 46 (1998) 195-201.
 51. SHAPIRO, S. - Case-Control Studies. IN: Drug Surveillance: International cooperation. Past, present and future. Proceedings of the XXVIIth CIOMS Conference. Geneva, Switzerland. 1993. Ed by Bankowski Z. And Dunne J.F.
 52. MANN, R. and ANDREWS, E. - Part I: Basis of Pharmacovigilance. Introduction. IN: MANN, R. and ANDREWS, E. - Pharmacovigilance. John Wiley & Sons, Ltd. 2002.
 53. AURICHE, M.; LOUPI, E. - Does proof of causality ever exist in Pharmacovigilance? *Drug Saf.* 9: 3 (1993) 230-235.
 54. KAUFMAN, D.W.; SHAPIRO, S. - Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet.* 356 (2000) 1339-43.
 55. BREWER, T.; COLDITZ, G.A. - Postmarketing surveillance and adverse drug reactions. Current perspectives and future needs. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 281: 9 (1999) 824-829.
 56. EDLAVITCH, S. - Postmarketing Surveillance Methodologies. *Drug Intellig and Clin Pharm.* 22 (1988) 68-78.
 57. MEYER, U.A. - Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet.* 356 (2000)1667-71.
 58. LEAPE, I.L. - Reporting of Adverse Events. *N Engl J Med.* 347: 20 (2002) 1633-1638.
 59. VENNING, G.R. - Identification of adverse drug reactions to new drugs. II: How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays? *BMJ: British Medical Journal* 286 (1983) 289-92.
 60. VENNING, G.R. - Identification of adverse drug reactions to new drugs. II (continued): How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays? *BMJ: British Medical Journal* 286 (1983) 365-8.
 61. ROYER, R.J. - La pharmacovigilance demain. *Therapie.* 54 (1999) 541-543.
 62. MAISTRELLO, Í.[et al.] - Adverse drug reactions in hospitalized patients: an operational procedure to improve reporting and investigate underreporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 4 (1995) 101-106. Co-autores: MORGUTTI, M.; MALTEMPI, M.; DANTES, M.

-
63. MARTIN, R.M. [et al.] - Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ: British Medical Journal*. 317 (1998) 119-120. Co-auteurs: KAPOOR, K.V.; WILTON, L.V.; MANN, R.D.
 64. RAWLINS, M.D. - Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: The data. *Br J Clin Pharmacol*. 26: (1988) 1-5.
 65. CHYKA, P.A.; McCOMMON, S.- Reporting of adverse drug reactions by Poison Control Centres in the US. *Drug Saf*. 23: 1 (2000) 87-93.
 66. MONTASTRUC, P. [et al.] - A prospective intensive study of adverse drug reactions in urban general practice. *Clin Drug Invest*. 10: 2 (1995) 117-122.
 67. BEGAUD, B. [et al.] - Rates of spontaneous reporting of Adverse Drug Reactions in France. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 288: 13 (2002) 1002-1003. Co-auteurs: MARTIN, K.; HARAMBURU, F.; MOORE, N.
 68. WALLER, P.C. - Measuring the frequency of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 33 (1992) 249-252.
 69. ROYER, R.-J. - Spontaneous Reporting. IN: *Drug Surveillance: International cooperation. Past, present and future. Proceedings of the XXVIIIth CIOMS Conference. Geneva, Switzerland. 1993.* Ed by Bankowski Z. And Dunne J.F.
 70. WIHOLM, B.-E. [et al.] - Spontaneous reporting systems outside the United States. IN: *STROM B.L. Pharmacoepidemiology. John Wiley & Sons. 2nd Ed. 1994.*
 71. ELAND, I.A. [et al.] - Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 48 (1999) 623-627. Co-auteurs: BELTON, K.J.; VAN GROOTHEEST, A.C.; MEINERS, A.P.; RAWLINS, M.D.; STRICKER, B.H.
 72. INMAN, W.H.W. - Attitudes to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol*. 41 (1996) 41.
 73. BELTON, K.J. - Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the united Kingdom. *Br J Clin Pharmacol*. 39: 3 (1995) 223-6. Co-auteurs: LEWIS, SC; PAYNE, S.; RAWLINS, MD; WOOD, SM.
 74. EDWARDS, R.; LINDQUIST, M.; WIHOLM B-E. - Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*. 336: (1990) 156-58.
 75. HARAMBURU, F.; BÉGAUD, B.; MORIDE, Y. - Temporal trends in spontaneous reporting of unlabelled adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 44 (1997) 299-301.
 76. EDWARDS, I.R. - The management of adverse drug reactions: from diagnosis to signal. *Therapie*. 56 (2001) 727-733.
 77. IMBS, J. L. [et al.] - Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux français. *Therapie*. 54 : (1999) 21-27. Co-auteurs: POUYANNE, P.; HARAMBURU, F.; WELSCH, M.; DECAER, N.; BLAYAC, J. P.; BÉGAUD, B.
 78. PERAULT, M. C. [et al.] - Enquête prospective sur les admissions pour iatrogénie médicamenteuse dans le service d'accueil des urgences du centre hospitalier universitaire de Poitiers. *Therapie*. 54 : (1999) 183-185. Co-auteurs: PINELLI, A. L.; CHAVEAU, I.; SCEPI, M.; REMBLIER, C.; VANDEL, B.
 79. POUYANNE, P.[et al.] - Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ: British Medical Journal*.320 (2000) 1036. Co-auteurs: HARAMBURU, F.; IMBS, J.L.; BEGAUD, B.
 80. OLIVIER, P. [et al.] - Evitabilité des effets indésirables dans un service d'admissions médicales. *Therapie*. 56 (2001) 275-278. Co-auteurs: BOULBES, O.; TUBERY, M.; CARLES, P.; MONTASTRUC, J.L.; LAPEYRE-MESTRE, M.
 81. BATES, D.W. [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*. 274: 1 (1995) 29-34. Co-auteurs: CULLEN, D.J.; LAIRD, N.; PETERSEN, L.A.; SMALL, S.D.; SERVI, D.; LAFFEL, G.; SWEITZER, B.J.; SHEA, B.F.; HALLISEY, R.

-
82. THOMAS, D.H.; NOYCE, P.R. - Over the counter drugs: the interface between self medication and the NHS. *BMJ: British Medical Journal*. 312 (1996) 688-691.
 83. CLARK, D.; LAYTON, D.; SHAKIR, S.A.W. - Monitoring the safety of over the counter drugs. *BMJ: British Medical Journal* 323 (2001) 706-707.
 84. [Anonymous]. Health Canada is advising Canadians about the safe use of products containing acetaminophen. [Em linha]. [Consult. 14 Fevereiro 2003]. Disponível na www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2003/2003-06.html
 85. ASSCHER, W. - Keynote Address. IN: *Drug Surveillance: International cooperation. Past, present and future. Proceedings of the XXVIIth CIOMS Conference. Geneva, Switzerland. 1993.* Ed by Bankowski Z. And Dunne J.F.
 86. JOHNSTON, P.E.; MORROW, J.D.; BRANCH, R.A. - Use of a database computer program to identify trends in reporting of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharmacy*. 47 (1990) 1321-1327.
 87. KOCH, K.E. - Use of standardized screening procedures to identify adverse drug reactions. *Am J Hop Pharmacy*. 47 (1990) 1314-1320.
 88. JHA, A.K. [et al.] - Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer-based monitor. *Pharmacoepidemiol Drug Safe*. 10: 2 (2001) 113-119. Co- -autores: KUPERMAN, G.J.; RITTENBERG, E.; TEICH, J.M.; BATES, D.W.
 89. ASPINALL, M.B. [et al.] - Improving adverse-drug-reaction reporting in ambulatory care clinics at a veterans affairs hospital. *Am J Health-Syst Pharm*. 59: 9 (2002) 841-845. Co-autores: WHITTLE, J.; ASPINALL, S.L.; MAHER, R.L.; GOOD, C.B.
 90. SCHLIENGER, R.G. [et al.] - Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. *Pharmacy World Science*. 21: 3 (1999) 110-115. Co-autores: LUSCHER, T.F.; SCHOENENBERGER, R.A. and HAEFELI, W.
 91. EDWARDS, R. - Spontaneous reporting - of what? Clinical concerns about drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 48 (1999) 138-141.
 92. EDWARDS, R.; HUGMAN, B. - The challenge of effectively communicating risk-benefit information. *Drug Safe*. 17: 4 (1997) 216-227.
 93. HYSLOP, D.L. [et al.] - Pharmaceutical risk management: a call to arms for Pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 11: (2002) 417-420.
 94. MEYBOOM, R.H.B.; EGBERTS, A.C.G. - Comparing therapeutic benefit and risk. *Therapie*. 54: (1999) 29-34.
 95. EDWARDS, R.; WIHOLM, B-E; MARTINEZ, C. - Concepts in Risk-Benefit assessment. A simple merit analysis of a medicine? *Drug saf*. 15: 1 (1996) 1-7.
 96. [Anonymous]. Standard format and content of a benefit-risk evaluation report. Risk evaluation. IN: *Report of CIOMS Working Group IV. Benefit-Risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals.* Geneva. 1998.
 97. STEPHENS, M.D.B. Dechallenge revisited. *Drug Inf J*. 29: (1995) 335-338.
 98. [Anonymous]. Overall summary of proposals. IN: *Report of CIOMS Working Group IV. Benefit-Risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals.* Geneva. 1998.
 99. STROM, B.L. When should one perform Pharmacoepidemiology studies? IN: *STROM B.L. Pharmacoepidemiology.* John Wiley & Sons. 2nd Ed. 1994.
 100. [Anonymous]. Decision-making. IN: *Report of CIOMS Working Group IV. Benefit-Risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals.* Geneva. 1998.
 101. VENULET, J. [et al.] - How good are articles on Adverse Drug Reactions? *BMJ: British Medical Journal*. 284 (1982) 252-54.
 102. The Erice Declaration on communicating drug safety information. [Em linha]. [Consult. 12 Fevereiro 2003]. Disponível na www.who-umc.org/publ.html

-
103. OSSWALD, W. - Investigação Médica. IN: SERRÃO, D. e NUNES, R. *Ética em Cuidados de Saúde*. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto Editora. 1998.
 104. ALMEIDA, F. - *Ética em Pediatria. A relação médico-doente: confidencialidade*. IN: SERRÃO, D. e NUNES, R. *Ética em Cuidados de Saúde*. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto Editora. 1998.
 105. JONES, J. The paradox of widely available and restricted information. IN: *Drug Surveillance: International cooperation. Past, present and future. Proceedings of the XXVIIth CIOMS Conference*. Geneva, Switzerland. 1993. Ed by Bankowski Z. And Dunne J.F.
 106. WALLER, P. and ARLETT, P. - Part I: Basis of Pharmacovigilance. Responding to signals. IN: MANN, R. and ANDREWS, E. - *Pharmacovigilance*. John Wiley & Sons, Ltd. 2002.
 107. MILLS, A. and EDWARDS, I.R. - Venous Thromboembolism and the pill. The combined oral contraceptive pill - are poor communication systems responsible for loss of confidence in this contraceptive method? *Hum Reprod*. 14: 1 (1999) 7-10.
 108. [Anonimous]. Overview. General principles and limitations. IN: *Report of CIOMS Working Group IV. Benefit-Risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals*. Geneva. 1998.
 109. KESSLER, D.A. - Addressing the problem of misleading advertising. *Ann Intern Med*. 116: 11 (1992) 950.
 110. MEYBOOM, R.H.B. - The case for good Pharmacovigilance practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 9 (2000) 335-336.
 111. IMBS, J. L. [et al.] - Evaluation de la iatrogénese médicamenteuse évitable : méthodologie. *Thérapie*. 53 (1998) 365-370.
 112. Clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports. ICH - topic E2B, CPMP/ICH/287/95. [Em linha]. [Consult. 10 Julho 2002]. Disponível na <http://www.ich.org>
 113. Standardization of medical terminology for regulatory proposes. Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities. ICH - topic M1, CPMP/ICH/284/95. [Em linha]. [Consult. 10 Julho 2002]. Disponível na <http://www.ich.org>
 114. Reporting Adverse Drug Reactions. Definition of terms and criteria for their use. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). 1999.
 115. MANN, R. - Harmonization of Reporting and Terminologies of Adverse Drug Reactions. IN: *Drug Surveillance: International cooperation. Past, present and future. Proceedings of the XXVIIth CIOMS Conference*. Geneva, Switzerland. 1993. Ed by Bankowski Z. And Dunne J.F.
 116. ROUTLEDGE, P.A. - Adverse Drug Reactions and Interactions: mechanisms, risk factors, detection, management and avoidance. IN: STEPHENS, M.D.B.; TALBOT, J.C.C.; ROUTLEDGE, P.A. - *Detection of new adverse drug reactions*. 2nd ed Macmillan Reference Ltd, UK. 1988.
 117. ROYER, R. - Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 6: suppl 3 (1997) S43-S50.
 118. MEYBOOM, R.H [et al.] - Principles of signal detection in Pharmacovigilance. *Drug saf*. 16: 6 (1997) 355-65. Co-autores: EGBERTS, A.C; EDWARDS, I.R; HEKSTER, Y.A; KONING, F.H.; GRIBNAU, F.W.
 119. Some Regulatory Definitions of Expectedness. Appendix 6. IN: *Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches*. Report of CIOMS Working Group V. Geneva. 2001.
 120. List of Adverse Event/Reaction Terms to be considered always "Serious": Explanation. Appendix 5. IN: *Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches*. Report of CIOMS Working Group V. Geneva. 2001.
 121. [Anonimous]. Concepts in Critical Terms. [Em linha]. [Consult. 13 Julho 2001]. Disponível na www.who.unc.org/defs.html
 122. QUENEAU, P. ; BERGMANN, J. F. - Prévention de la iatrogénie évitable : quand la sécurité des malades se conjugue avec les économies de santé. *Thérapie*. 56 (2001) 163-168.

-
123. KVASZ, Marion [et al.] - Adverse Drug Reactions in hospitalized patients: a critique of a meta-analysis. [Em linha]. [Consult. Dezembro 2002]. Disponível na <http://www.medscape.com/Medscape/GeneralMedicine/journal/2000/v02.n02/mgm0427.kvas.html>
124. ABADIE, E. ; SOUETRE, E. - Aspects économiques de la pharmacovigilance dans l'industrie pharmaceutique. *Therapie*. 48 (1993) 125-7.
125. MOORE, N. [et al.] - Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 45 (1998) 301-308. Co-autores: LECOINTRE, D.; NOBLET, C.; MABILLE, M.
126. WILSON, T.; SHEIKH, A. - Enhancing public safety in primary care. *BMJ: British Medical Journal*.324 (2002) 584-587.
127. DORMANN, H. [et al.] - Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation. *Drug Safe*. 22: 2 (2000) 161-168. Co-autores: MUTH-SELBACH, U.; KREBS, S.; CRIEGEE-RIECK, M.; TEGEDER, I.; SCHNEIDER, H.T.; HAN, E. G.; LEVY, M.; BRUNE, K.; GEISLINGER, G.
128. ANDREWS, L.B. [et al.] - An alternative strategy for studying adverse events in medical care. *Lancet*. 349 (1997) 309-313. Co-autores: STOCKING, C.; KRIZEK, T.; GOTTLIEB, L.; KRIZEK, C.; VARGISH, T.; SIEGLER, M.
129. VINCENT, C.; NEALE, G.; WOLHYNOWYCH, M. - Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ: British Medical Journal*.322 (2001) 517-519.
130. BOMAN, M.T. [et al.] - Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 11: 1 (2002) 65-72. BACKSTROM, H.; WIHOLM, B.E.; DAHLQVIST, W.A.
131. BOWMAN, L.[et al.] - Adverse drug reaction (ADR) occurrence and evaluation in elderly inpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Safe*. 5: 1 (1996) 9-18. Co-autores: CARLSTEDT, B.C.; HANCOCK, E.F.; BLACK, C.D.
132. FELLAY, J.[et al.] - Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV cohort study. *Lancet*. 358: (2001) 1322-1327.
133. SCHNEIDER, J.K.; MION, L.C.; FRENGLEY, J. D. - Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *Am J Hosp Pharm*. 49 (1992) 90-6.
134. BATES, D.W. [et al.] - The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 277: 4 (1997) 307-311. Co-autores: SPELL, N.; CULLEN, D.J.; BURDICK, E.; LAIRD, N.; PETERSEN, L.; SMALL, S.; SWEITZER, B.J.; LEAPE, L.L.
135. PEARSON, T. [et al.] - Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 51 (1994) 2268-72. Co-autores: PITTMAN; D.G.; LONGLEY, J.M.; GRAPES, Z. T.; VIGLIOTTI, DJ.; MULLIS, S.R.
136. WINTERSTEIN, A.G. [et al.] - Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 36 (2002) 1238-48.
137. MARCELLINO, K.; WILLIAM, N.K. - Potential risks and prevention, part 3: drug-induced threats to life. *Am J Health-Syst Pharm*. 58 (2001) 1399-1405.
138. HARAMBURU, F.[et al.] - Prévention des effets indésirables des médicaments. *Therapie*. 56 (2001) 273-274.
139. OSSWALD, W. Prescrição de Medicamentos. Capítulo 77. IN: *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas. Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. II volume. Coord. GARRETT, H.J.; OSSWALD, W. e GUIMARÃES, S. Porto Editora. 3ª Ed. 1997.*
140. WALLER, P.C. - Dealing with variability: The role of Pharmacovigilance. *J Pharm Pharmacol*. 46: suppl 1 (1994) 445-449.
141. [Anonimous]. What is the definition of a medication error? [Em linha]. [Consult. 12 Fevereiro 2003]. Disponível na www.ismp.org/pages/ismp-faq.html

-
142. [Anonimous]. What is a medication error? [Em linha]. [Consult. Julho 2002]. Disponível na <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>
143. LEAPE, L.L. [et al.] - The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl. J Med.* 324: 6 (1991) 377.
144. LEAPE, L.L. [et al.] - Systems analysis of adverse drug events. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 274: 1 (1995) 35-43.
145. KOHN, L.T.; CORRIGAN, J.M.; DONALDSON, M.S. - To err is human: building a safer health system. *Quality of Health Care in America.* 2000. Washington DC: National Academic Press.
146. MAXWELL, S.; WALLEY, T.; FERNER, R.E. - Using drugs safely. *BMJ: British Medical Journal.* 324 (2002) 930-931.
147. LEAPE, L.L.; BERWICK, D.M.; BATES, D.W. - What practices will most improve safety? Evidence-based medicine meets patient safety. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 288: 4 (2002).
148. VINCENT, C. - Risk, safety and the dark side of quality. *BMJ: British Medical Journal.* 314 (1997) 1775.
149. MCNUTT, R.A.; ABRAMS, R.; ARON, D.C. - Patient safety efforts should focus on medical errors. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* [Em linha]. 287: 15 (2002) [Consult. 17 Junho 2002]. Disponível na <http://www.jama.ama-assn.org/issues/v287n15/rfull/jcv10002.html>
150. VINCENT, C. - Understanding and responding to adverse events. *N Engl J Med.* 348: 11 (2003) 1051-1056.
151. LESAR, T.S.; BRICELAND, L.; STEIN, D.S. - Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 277: 4 (1997) 312-317.
152. KAUSHAL, R. [et al.] - Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 285: 16 (2001) 2114-2120.
153. [Anonimous]. Medication errors. [Em linha]. [Consult. Dezembro 2002]. Disponível na www.fda.gov/cder/handbook/mederror.html
154. VINCENT, C.; TAYLOR-ADAMS, S.; STANHOPE, N. Framework for analysing risk and safety in clinical medicine. *BMJ: British Medical Journal.* 316 (1998) 1154-1157.
155. BATES, D.W. - Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ: British Medical Journal.* 320 (2000) 788-91.
156. BATES, D.W. - Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 280: 15 (1998) 1311-1316. Co-autores: LEAPE, L. L.; CULLEN, D.J.; LAIRD, N.; PETERSEN, L.A.; TEICH, J.M.; BURDICK, E.; HICKEY, M.; KLEEFIELD, S.; SHEA, B.; VANDER VLIET, M.; SEGER, D.L.
157. COOK, M.; FERNER, R.E. - Adverse drug reactions: who is to know? *BMJ: British Medical Journal.* 307 (1993) 480-481.
158. NESTER, T.M.; HALE, L.S. - Effectiveness of a Pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health Syst Pharm.* 59: 22 (2002) 2221-2225.
159. MARTIN, R.; HILTON, S.; RICHARDS, N. - Monitoring the frequency of side effects of drugs. *BMJ: British Medical Journal.* 312: (1996) 1418-1419.
160. KAHN, K.L. - Above all "Do no harm". *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 274: 1 (1995) 75-76.
161. ARDOIN, A. M. - La place du pharmacien dans la prévention des effets indésirables des médicaments. *Therapie.* 56 (2001) 279-283.
162. LEAPE, L.L. [et al.] - Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 282: 3 (1999) 267-270.
163. HERXHEIMER, A. - The role of consumers. *Therapie.* 56 (2001) 285-286.
164. JONES J. Determining causation from case reports. IN: STROM B.L. *Pharmacoepidemiology.* John Wiley & Sons. 2nd Ed. 1994.

-
165. BERNEKER, G.-C. and VENULET, J. - About the problem. IN: VENULET, J.; BERNEKER, G.C., Y CIUCCI, A.G. - Assessing causes of adverse drug reactions. New York, Academic Press, 1982.
166. KRAMER, M.S.; HUTCHINSON, T. A. - The Yale algorithm. *Drug Inf J.* 18: (1984) 283-291.
167. LI WAN PO, A.; RENDALL, M.J. - Causality assessment of adverse effects. When is rechallenge ethically acceptable? *Drug Safe.* 24: 11 (2001) 793-799.
168. LANE, D.A. - A probabilistic view of causality assessment. *Drug Inf J.* 18: (1984) 323-30.
169. JONES, J.K. - Uses of drug-event assessment. *Drug Inf J.* 18: 3/4 (1984) 233-240.
170. LAGIER, G.; DALLY, S. ; FOURNIER, E. - Imputabilité n'est pas synonyme de responsabilité. *Therapie.* 41: (1986) 215-7.
171. STEPHENS, M.D. - The diagnosis of adverse medical events associated with drug treatment. *Adv Drug React Ac Pois Rev.* 1 : (1987) 1-35.
172. MASHFORD, M.L. - The Australian method of drug-event assessment. *Drug Inf J.* 18: (1984) 271-3.
173. STEPHENS, M.D.B. - Causality assessment and signal recognition. IN: STEPHENS, M.D.B.; TALBOT, J.C.C.; ROUTLEDGE, P.A. - Detection of new adverse drug reactions. 2nd ed. Macmillan Reference Ltd, UK. 1988.
174. JONES, J.K. - Causality assessment of suspected adverse drug reactions: a transatlantic view. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1 (1992) 251-260.
175. VENULET, J. - Aspects of standardization as applied to the assessment of drug-event associations. *Drug Inf J.* 18: 3/4 (1984) 199-210.
176. DANGOUMAU, J. [et al.] - De l'imputabilité originelle à l'imputabilité terminale. *Therapie.* 36 : (1981) 219-222. Co-auteurs: BEGAUD, B.; PERE, J.C. ; ALBIN, H.
177. FREILICH, W.B. - Legal perspectives in causality assessment. *Drug Inf J.* 18: 3/4 (1984) 211-218.
178. [Anonimous]. [Em linha]. [Consult. 17 Julho 2002]. Disponível na www.netcompetence.se/seminaries/umc/ftp/presentationssal/datamine/bild24
179. PUIJENBROEK, E.P.V [et al.] - A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 11 (2002) 3-10.
180. MEYBOOM, R. [et al.] - Signal selection and follow up in Pharmacovigilance. *Drug Safe.* 25: 6 (2002) 459-65. Co-auteurs: LINDQUIST, M.; EGBERTS, A.C.G. and EDWARDS, R.I.
181. EDWARDS, R.I. - Adverse drug reactions: finding the needle in the haystack. *BMJ: British Medical Journal.* 315 (1997) 500.
182. EGBERTS, A.C.G.; MEYBOOM, R.H.B. and PUIJENBROEK, E.P.V. - Use of measures of disproportionality in Pharmacovigilance. Three Dutch examples. *Drug Saf.* 25: 6 (2002) 453-458.
183. BATE, A. [et al.] - A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* 54 (1998) 315-321. Co-auteurs: LINDQUIST, M.; EDWARDS, R.; OLSSON, S.; ORRE, R.; LANSNER, A.; DE FREITAS, R.M.
184. LINDQUIST, M. [et al.] - From association to alert- a revised approach to international signal analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 8 (1999) S15-S25. Co-auteurs: EDWARDS, I.R; BATE, A.; FUCIK, H.; NUNES, A.M. and STAHL, M.
185. PUIJENBROEK, E.P.V. [et al.] - Signalling possible drug-drug interactions in a spontaneous reporting system: delay of withdrawal bleeding during concomitant use of oral contraceptives and itraconazole. *Br J Clin Pharmacol.* 47: (1999) 689-693. Co-auteurs: EGBERTS, A.C.G.; MEYBOOM, R.H.B. and LEUFKENS, H.G.M.
186. PUIJENBROEK, E.P.V. [et al.] - Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf.* 26: 5 (2003) 293-301.
187. MOORE, N. [et al.] - Biases affecting the proportional reporting ratio (PRR) in spontaneous reports pharmacovigilance databases: the example of sertindole. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 12 (2003)

-
- 271-281. Co-auteurs: HALL, G.; STURKENBOOM, M.; MANN, R.; LAGNAOUI, R. and BEGAUD, B.
188. WALLER, P. - Dealing with uncertainty in drug safety: lessons for the future from sertindole. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 12 (2003) 283-287.
189. MANN, R.D. - Drug safety alerts - A review of Current Problems. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1: (1992) 269-279.
190. COCCHETTO, D.M.; NARDI, R.V. - Benefit-risk assessment of investigational drugs: current methodology, limitations and alternative approaches. *Pharmacotherapy.* 6: 6 (1986) 286-303.
191. FEINSTEIN, A.R. - Theoretical perspectives in causality assessment. *Drug Inf J.* 18: 3/4 (1984) 219-226.
192. STROM, B.L. Study designs available for Pharmacoepidemiology studies. IN: STROM, B.L. *Pharmacoepidemiology.* John Wiley & Sons. 2nd Ed. 1994.
193. SHAKIR, S.A.W. and LAYTON, D. - Causal association in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology. Thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf.* 25: 6 (2002) 467-71.
194. JONES, J.K. - Epilogue. *Drug Inf J.* 18: 3/4 (1984) 331-338.
195. HUTCHINSON, T.A.; LANE D.A. - Assessing causes for causality assessment of suspected adverse drug reactions. *J Clin. Epidemiol.* 42: 1 (1989) 5-16.
196. KARCH, F.E. [et al.] - Adverse drug reactions a matter of opinion. *Clin Pharmacol Ther.* 19: (1976) 489-492. Co-auteurs: SMITH, C.L.; KERZNER, B.; MAZULLO, J.M.; WEINTRAUB, M. and LASAGNA, L.
197. BLANC, S. [et al.] - Judgements of trained observers on adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 25: (1979) 493-498. Co-auteurs: LEVENBERGER, P.; BERGER, J.P.; BROOKE, E.M. and SCHELLING, J.L.
198. KRAMER, M.S. [et al.] - An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description and instructions for use. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 242: (1979) 623-632. Co-auteurs: LEVENTHAL, J.M.; HUTCHINSON, T.A. and FEINSTEIN, A.R.
199. EMANUELI, A.; SACCHETTI, G. - An algorithm for the classification of untoward events in large scale clinical trials. *Agents Actions.* 7:Suppl. (1980) 318-22.
200. JONES, J.K. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counselling and reporting. *Family Community Health.* 5:2 (1982) 58-67.
201. HUTCHINSON, T.A. [et al.] - An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II. Demonstration of reproducibility and validity. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 242: (1979) 633-638. Co-auteurs: LEVENTHAL, J.M.; KRAMER, M.S.; KARCH, F.E.; LIPMAN, A.G. and FEINSTEIN, A.R.
202. NARANJO, C.A. [et al.] - A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 30: (1981) 239-245. Co-auteurs: BUSTO, U.; SELLERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANACEK, E.; DOMEQ, C. and GREENBLATT, D.J.
203. NARANJO, C.A.; LANCTOT, K.L.; KRISTA, L. - Recent developments in computer-assisted diagnosis of putative adverse drug reactions. *Drug Saf.* 6: 5 (1991) 315-322.
204. KARCH, F.E., LASAGNA, L. - Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 21: (1977) 247-254.
205. MEYBOOM, R.H.B.; ROYER, R.J. - Causality classification at Pharmacovigilance Centres in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug saf.* 1 : (1992) 87-97.
206. CASTLE, W.M. - Adverse drug reactions: scope and limitations of causality assessment and the use of algorithms. *Int. J. Risk Safety Med.* 2: (1991) 185-192.
207. AURICHE, M. - Approche Bayésienne de l'imputabilités phénomènes indésirables aux médicaments. *Thérapie* 40 (1985) 301-306.

-
208. CASTLE, W.M. - Assessment of causality in industrial settings. *Drug Inf J.* 18 (1984) 297-302.
209. DANGOUMAU, J.; EVREUX, J. C. ; JOUGLARD, J. - Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie.* 33: (1978) 373-381.
210. BEGAUD, B. [et al.] - Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments: actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie.* 40: (1985) 111-114. Co--auteores: EVREUX, J.L.C.; JOUGLARD, J.C. and LAGIER, G.
211. EMANUELLI, A. - A simple algorithm for assessing causality of adverse reactions. *Special Workshop-Industrial. Drug Inf J.* 18: (1984) 303-306.
212. EVREUX, J. C. [et al.] - Evaluation des dossiers d'effets indésirables d'origine médicamenteuse. Proposition.2. L'imputabilité. *Thérapie.* 37 : (1982) 657-670. Co-auteurs: LOUPI, E.; DESCOTES, J.; VENTRE, J. J.
213. HOSKINS, R.E.; MANNINO, S. - Causality assessment of adverse drug reactions using decision support and information tools. *Pharmacolepidemiol Drug Saf.* 1: (1992) 235-49.
214. HSU, P.W.; STOLL, R.W. - Causality assessment of adverse events in clinical trials: II. An algorithm for drug causality assessment. *Drug Inf J.* 27: (1993) 387-394.
215. IREY, N.S. - Tissue reactions to drugs. *Am J Pathol.* 82: (1976) 617-648.
216. JAIN, K.K. - A short practical method for triage of adverse drug reactions. *Drug Inf J.* 29: (1995) 339-42.
217. KITAGUCHI, T. [et al.] - Some Assessment Systems for Industry Post marketing Adverse Drug Reaction (ADR) Information. *IYAKUHIN KENKYU.* 14: 6 (1983) 980-993.
218. LEVENTHAL, J.M. [et al.] - An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. III. Results of tests among clinicians. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 242: (1979) 1991-1994. Co-auteurs: HUTCHINSON, T.A.; KRAMER, M.S. and FEINSTEIN, A.R.
219. LAGIER, G.; VICENS, M. ; CASTOT, A. Imputabilité en pharmacovigilance. Principes de la méthode appreciative pondérée (MAP) et principales erreurs à éviter. *Thérapie.* 38 : (1983) 303-318.
220. LOUPI, E. [et al.] - Imputabilité d'un effet tératogène. *Thérapie.* 41 : (1986) 207-10. Co-auteurs: PONCHON, A. C.; VENTRE, J. J. and Evreux, J. C. L.
221. MARIA, V.; VICTORINO, R.M. - Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of Drug-Induced Hepatitis. *Hepatology.* 26: 3 (1997) 664-69.
222. World Health Organization causality assessment method. Available at <http://www.who-umc.org/defs.html>, January 2002.
223. BÉNICHOU, C. and DANAN, G. A new method for drug causality assessment: RUCAM. IN: *Adverse Drug Reactions. A practical guide to Diagnosis and Management.* BÉNICHOU, C. ed. John Wiley & Sons Ltd, 1994; 277-283.
224. RUSKIN, A. - Working causality algorithm for drug-event associations. IN: STEPHENS, M.D.B.; TALBOT, J.C.C.; ROUTLEDGE, P.A. - *Detection of new adverse drug reactions.* 2nd ed. Macmillan Reference Ltd, UK. 1988.
225. STRICKER, B.H. - Diagnosis and causality assessment of drug-induced hepatic injury. IN: DUKES, M.N.G. - *Drug Induced Hepatic Injury.* Amsterdam, Elsevier. 1989 p.1-13.
226. STEPHENS, M.D. - Assessment of causality in industrial setting. *Special Workshop-Industrial. Drug Inf J.* 18: (1984) 307-313.
227. [Anonimous]. Taiwan (Triage Application for Imputologists Without An Interesting Name). IN: *Detection of new adverse drug reactions.* Fourth edition. STEPHENS, MDB, TALBOT, J. C. C. and ROUTLEDGE, P. A. ed. .Macmillan Reference LTD 2000; appendix 3.
228. VENULET, J.; CIUCCI, A.; BERNEKER, G.C. - Standardized assessment of drug-adverse reaction associations: rationale experience. *Int J Clin Pharmacol Ther and Toxicol.* 18: 9 (1980) 381-388.
229. VENULET, J. - The Ciba-Geigy approach to causality. *Drug Inf J.* 18: (1984) 315-318.

-
230. VENULET, J., CIUCCI A., BERNEKER G, C. - Updating of a method for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 24: 10 (1986) 559-568.
231. WEBER, J.C.P. - Committee on Safety of Medicines. Storage and retrieval of data on adverse reactions to drugs. Interphex Symposium. Brighton 1980.
232. WIHOLM, B-E. - The Swedish drug-event assessment methods. *Drug Inf J.* 18: (1984) 267-9.
233. HUTCHINSON, T.A. [et al.] - Reasons for disagreement in the standardized assessment of suspected adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 34: (1983) 421-426. Co-autores: FLEGEL, K.M.; HERBERT, H.; BLOOM, W.S.; KRAMER, M.S. and TRUMMER, E.
234. BEGAUD, B. [et al.] - Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie.* 36 : (1981) 65-70. Co-autores: BOISSEAU, A.; ALBIN, H. ; DANGOUMAU, J.
235. LEROY, O. [et al.] - Etude comparative de quatre méthodes d'imputabilité. *Thérapie.* 36 : (1981) 223-227. Co-autores: BEGAUD, B.; DANGOUMAU, J.; PEYTOUR, P. and SALAMON, R.
236. PERE, J. C. [et al.] - Méthodes d'étude des effets indésirables des médicaments. II. Profil et comparaison de cinq méthodes d'imputabilité. *Thérapie.* 39: (1984) 369-78. Co-autores: BEGAUD, B.; HARAMBURU, F. and ALBIN, H.
237. PERE, J.C. [et al.] - Computerized comparison of six adverse drug reactions assessment procedures. *Clin Pharmacol Ther.* 40: (1986) 451-61. Co-autores: BEGAUD, B.; HARAMBURU, F.; ALBIN, H.
238. GIRARD, M. - Testing the methods of assessment for adverse drug reactions. *Adv Drug React Ac Pois Rev.* 4: (1984) 237-244.
239. FRICK, P.A.; COHEN, L.G.; ROVERS, J.P. - Algorithms used in adverse drug event reposts: a comparative study. *Ann Pharmacother.* 31: (1997) 164-7.
240. MICHEL, D.J.; KNODEL, L.C. - Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.* 43: (1986) 1709-1714.
241. SALOMON, R.; PEYTOUR, P. - Recherche du poids des critères dans un algorithme d'imputabilité. *Thérapie.* 36 : (1981) 229-231.
242. GIRARD, M. - L'imputation en pharmacovigilance est-elle fiable? *Thérapie.* 39 : (1984) 291-96.
243. LANCTOT, K.L.; NARANJO, C.A. - Computer-assisted evaluation of adverse events using a Bayesian approach. *J Clin Pharmacol.* 34 (1994)142-147.
244. VENULET, J. Adverse Drug Reactions: causality assessment. IN: *Drug Surveillance: International cooperation. Past, present and future. Proceedings of the XXVIIth CIOMS Conference.* Geneva, Switzerland. 1993. Ed by Bankowski Z. And Dunne J.F.
245. CHARLTON, B.G. - Attribution of causation in epidemiology: chain or mosaic? *J Clin Epidemiol.* 49:1 (1996) 105-107.
246. PERE, J. C. [et al.] - Méthodes d'étude des effets indésirables des médicaments.I.Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie. *Thérapie.* 39 : (1984) 279-89. Co-autores: BEGAUD, B.; HARAMBURU, F.; ALBIN, H.
247. Instituto Nacional de Estatística - Recenseamento Geral da população e Habitantes 2001: resultados definitivos. [Em linha]. [Consult. 26 Fevereiro 2003]. Disponível na www.ine.pt
248. Instituto Nacional de Estatística - Pessoal de Saúde inscrito nas Organizações Profissionais. Estatísticas de Saúde 2001 [Em linha]. [Consult. 10 Abril 2003]. Disponível na www.ine.pt
249. [Anonimus]. Monitorização de Reações Adversas a Medicamentos. [Em linha]. [Consult. 13 Julho 2001]. Disponível na www.infarmed.pt/vigilancia/medicamentos/reaccoes_adversas/ficheiros/Monitorizacao_RAM_e_Incidentes_Dispositivos_Medicos.pdf
250. [Anonimus]. Good case management practices. Assessing patient and reporter identifiability. IN: *Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches.* Report of CIOMS Working Group V. Geneva. 2001.

-
251. PARFITT, K. Bsc, FRPharms. Martindale: The complete Drug Reference. Thirty second edition. Pharmaceutical Press, 1999.
252. Classificação A.T.C. dos medicamentos [Em linha]. [Consult. 13 Julho 2001]. Disponível na www.whocc.no/atcddd/
253. BEGAUD, B.; PERE, J. C. ; DANGOUMAU, J. - Mise en oeuvre dun critère: la bibliographie. *Therapie*. 36 : (1981) 233-236.
254. LAGIER, G. [et al.] - Imputation médicament par médicament en Pharmacovigilance. Essai de comparaison des different méthodes. *Therapie*. 38 : (1983) 295-302. Co-auteurs: VICENS, M.; LEFEVRE, B. and FRELON, J.A.
255. TOOGOOD, J.H. - What do we mean by "usually"? *Lancet*. I (1980) 1094.
256. [Anonimus]. [Em linha]. [Consult. 13 Julho 2001]. Disponível na www.who-umc.org/defs.html
257. [Anonimus]. Report quality. [Em linha]. [Consult. Julho 2002]. Disponível na www.fda.gov/med-watch/articles/medcont/postrep.html
258. COLLET, J.P.; BOIVIN, J.F. and SPITZER, W.O. Bias and confounding in Pharmacoepidemiology. IN: STROM, B.L. *Pharmacoepidemiology*. John Wiley & Sons. 2nd Ed. 1994.
259. GRIMES, D.A. and SCHULZ, K.F. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 359 (2002): 248-252.
260. MACEDO, A.F. [et al.] - 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*. 28 (2002): 137-143. Co-auteurs: BATELMARQUES, F.J; RIBEIRO, C.A. and TEIXEIRA, F.
261. HENNEKENS, C.H.; BURING, J.E. - *Epidemiology in Medicine*. Williams & Wilkins Co. First Edition. 1987. Chapter 4 - Measures of disease frequency and association. 54-73
262. [Anonimus]. Diagnostic and screening tests: measuring their ability to predict adverse outcomes of illness. IN: WEISS, N.S.: *Clinical Epidemiology: The study of the outcome of illness*. Oxford University Press. Second edition, 1996.
263. PERE, J. C. [et al.] - Sensibilité et spécificité des critères d'imputabilité. *Therapie*. 40 : (1985) 307-312. Co-auteurs: GODIN, M.H.; BEGAUD, B.; HARAMBURU, F.; and ALBIN, H.
264. FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W. and WAGNER, E.H. - *Clinical Epidemiology: the essentials*. Williams & Wilkins Co. Second Edition. 1988. Chapter 3 - Diagnosis, 42-75.
265. THOMAS, G.T. - Interpreting Diagnostic Tests. University of Nebraska Medical Center. [Em linha]. [Consult. Janeiro 2003]. Disponível na www.gim.unmc.edu/dxtests/
266. LOUPI, E. [et al.] - Le rechallenge est-il nécessaire à une imputabilité maximale? Valeur comparée dans sept méthodes d'imputabilité. *Therapie*. 39 : (1984) 461-66. Co-auteurs: PONCHON, A. C.; VENTRE, J. J.; DESCOTES, J.; EVREUX, J. C.
267. BEGAUD, B.; PERE, J. C. ; DANGOUMAU, J. - Mise en oeuvre d'un critère: la bibliographie. *Therapie*. 36 : (1981) 233-236.
268. DANGOUMAU, J. [et al.] - Methodes d'identification et d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. L'effet indésirable, une réalité fuyante? *Therapie*. 35 : (1980) 287-292. Co-auteurs: BEGAUD, B.; BOISSEAU, A.; ALBIN, H.
269. BEGAUD, B. [et al.] - Les critères d'imputabilité confrontés à la pratique: a propos de 1000 observations. *Therapie*. 37: (1982) 415-20. Co-auteurs. HARAMBURU, F; PERE, JC and DANGOUMAU, J.
270. JONES, J. - Terms used in indicating causal relationship. IN: VENULET, J.; BERNEKER, G.C., Y CIUCU, A.G. - *Assessing causes of adverse drug reactions*. New York, Academic Press, 1982.
271. BRITO de PINA, A. P. - Investigação e Estatística. Anexo 2: Uma introdução ao controlo de variáveis interferentes. [Em linha]. [Consult. 19 Novembro 2001]. Disponível na www.spttalgarve.min-saude.pt/recursos/EpiInfo/Epidemiologia/confundimento.html

-
272. STEPHENS, M.D.B. - From causality assessment to product labelling. *Drug Inf J.* 31: 3 (1997) 849-855.
273. PATRICK, C.W. - Dealing with variability: The role of Pharmacovigilance. *J Pharm Pharmacol.* 46: 1 (1994) 445-449.
274. BATE, A. [et al.] - Explanation of data mining methods. [Em linha]. [Consult 30 Nov 2001]. Disponível na <http://www.bmj.com/cgi/content/full/322/7296/1207> Co-autores: ORRE, R. LINDQUIST, M. and EDWARDS, I.R.
275. LINDQUIST, M. [et al.] - A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reaction signals in the WHO international database. *Drug Saf.* 23: 6 (2000) 533-542. Co-autores: STAHL, M.; BATE, A.; EDWARDS, R.; MEYBOOM, R. H.B.

- A.E.R.S. - *Adverse Event Reporting System*. Sistema de notificação de acontecimentos adversos da *MEDWatch*.
- AI.N.E.s - Anti-inflamatórios Não Esteróides.
- A.I.M - Autorização de Introdução no Mercado.
- A.T.C - *Anatomical Therapeutic and Chemical Classification System*. Sistema de classificação anatômico, terapêutico e químico de medicamentos, desenvolvido pela O.M.S.
- B.C.P.N.N. - *Bayesian Confidence Propagation Neural Network*. Metodologia de detecção de sinais proposta pela O.M.S - U.M.C.
- C.D.E.R.- *Center for Drug Evaluation and Research*. Secção da F.D.A. dedicada à Farmacoepidemiologia e à Farmacovigilância. Avalia as notificações recolhidas pela *MEDWatch* através do A.E.R.S.
- C.I.O.M.S. - *Council for International Organizations of Medical Sciences*. Organização não go-vernal estabelecida em 1949 pela cooperação da W.H.O. e da UNESCO (*United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*), com representantes da comunidade médica e científica internacional. É responsável pela recolha e difusão de opiniões sobre novos desenvolvimentos em biologia e em medicina, explorando as suas implicações sociais, éticas, morais, administrativas e legais. É constituído por seis grupos de trabalho: CIOMS I, Ia, II a V.
- C.O.S.T.A.R.T. - *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*. Terminologia de classificação de reacções adversas anteriormente usada pela F.D.A., com tradução para a WHOART. Actualmente a FDA utiliza a MedDRA.
- C.P.M.P. - *Committee for Proprietary Medicinal Products*. Comité Científico da E.M.E.A. responsável pela emissão dos pareceres da Agência sobre questões relacionadas com a avaliação de produtos farmacêuticos de usos humano.
- C.S.M. - *Committee for the Safety of Medicines*. Secção da M.C.A. dedicada à Farmacovigilância. A notificação é gerada pelo C.S.M. da M.C.A.
- E.M.E.A - *European Medicines Evaluation Agency EMEA*. Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos. A Agência coordena os recursos científicos existentes em cada Estado Membro de modo a avaliar e monitorizar os produtos farmacêuticos para uso humano e veterinário em toda a Europa.
- EUDRAVigilance - Sistema Europeu de processamento, armazenamento, avaliação e troca de dados de notificações adversas individuais, relacionadas com produtos autorizados na União Europeia.
- F.D.A. - *Food and Drug Administration*. Agência do Medicamento Americana.
- I.C.D. - *International Classification of Diseases*. Sistema de codificação das indicações terapêuticas de fármacos, desenvolvido pela O.M.S.

-
- I.C.H. - *International Conference on Harmonization*. Projecto que surgiu de uma Conferência Internacional para Harmonização dos requisitos técnicos de registo e monitorização de produtos farmacêuticos de uso humano. Reúne representantes das Autoridades Regulamentares da Europa, Japão e Estados Unidos e especialistas da indústria farmacêutica das três regiões, para discussão de aspectos técnicos e científicos de registo de produtos farmacêuticos e elaboração de guidelines para harmonização de procedimentos.
- I.E.C.A.'s - Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina.
- M.C.A. - *Medicines Control Agency*. Agência do Medicamento no Reino Unido.
- MedDRA - *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*. Terminologia médica internacional desenvolvida pelo grupo de trabalho ICH M1, com entradas da WHOART e da COS-TRAT, inspirada na MEDDRA.
- MEDDRA - *Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs*. Terminologia médica destinada à comunicação internacional em assuntos regulamentares de medicamentos, desenvolvida pela M.C.A.
- MEDWatch Program - acrónimo para *Medical Products Reporting Program MEDWatch*. Novo nome adoptado pela F.D.A. em 1993 para o programa Americano de informação de segurança farmacológica e notificação em Farmacovigilância.
- O.M.S - Organização Mundial de Saúde.
- PhV.W.P. - *Pharmacovigilance Working Party*. Grupo de trabalho do C.P.M.P. responsável pela Farmacovigilância.
- QALY - *Quality of Life Adjusted Year*. Número de anos de vida ajustados para a qualidade.
- W.H.O. - *World Health Organization*. Organização Mundial de Saúde (O.M.S.).
- WHOART - *World Health Organization Adverse Reaction Terminology*. Terminologia para classificação das reacções adversas desenvolvida pela O.M.S.
- U.M.C - *Uppsala Monitoring Centre*. Nome adoptado em 1997 para o Centro de Monitorização Internacional de Fármacos da O.M.S.