

**SISTEMA ABO**  
CPMP – PHWP  
(1991)

- Categoria A – notificações incluindo boas razões e documentação suficiente para assumir uma relação causal, num sentido plausível, concebível, provável, mas não necessariamente muito provável.
- Categoria B – notificações contendo informação suficiente para aceitar a possibilidade de uma relação causal, no sentido de não impossível e não improvável; apesar de a associação ser incerta e talvez duvidosa, por exemplo, por falta de dados, evidência insuficiente ou possibilidade de outra explicação.
- Categoria O – notificações em que a causalidade é, por uma razão ou outra, não acessível, exemplo, por falta de dados ou informação contraditória.

**ADRIAN**  
**ADVERSE DRUG REACTION INTERACTIVE ADVICE NETWORK**  
(1991)

- a) Quando o acontecimento ocorre na prática clínica, com que frequência é induzido pelo fármaco?
- b) A readministração foi positiva (isto é, o problema recorreu com a reintrodução do fármaco)?
- c) (Para responder apenas quando relevante, isto é, quando o fármaco suspeito foi aplicado num local particular). O local de administração do fármaco foi compatível com o acontecimento?
- d) O tempo de aparecimento do acontecimento no doente particular, foi compatível com um acontecimento relacionado com o fármaco?
- e) Alguma das doenças que o doente possui pode por si só originar o acontecimento?
- f) Existe uma razão farmacológica para o fármaco suspeito ter causado o acontecimento adverso?
- g) Qual a frequência de ocorrência do acontecimento na prática clínica, independente do doente particular?
- h) A suspensão foi positiva (isto é, o problema resolveu com a suspensão do fármaco)?
- i) O doente particular sofreu o mesmo acontecimento anteriormente?
- j) O acontecimento particular é uma reacção adversa conhecida de qualquer outro fármaco tomado pelo doente, como informado pelos diferentes produtores?
- k) O tempo de aparecimento do acontecimento é de facto apropriado a qualquer dos fármacos tomados pelo doente particular?
- l) É do conhecimento do produtor que o acontecimento pode ser uma reacção adversa ao fármaco suspeito?
- m) A dose do fármaco suspeito foi adequada ao doente particular?
- n) O doente pensa que o acontecimento particular foi causado pelo fármaco suspeito?
- o) O doente possui outras características capazes de o predispor ao acontecimento, ex. tabagismo, obesidade, método contraceptivo, idade, etc.?

**Relação entre valor percentual de probabilidade (P) e valor ADRIAN (A)\***

Pontuação percentual (P)	0	25	75	75	100
Transformação R	0	1/2	1	2	∞
Pontuação ADRIAN (A)	-1.0	-0.5	0	+0.5	+1.0

\* A relação entre a escala R e a escala P é dada por:

$$R = 2P/100 \quad \text{se } P < 50$$

$$R = 100/2(100-P) \quad \text{se } P > 50$$

Substituir P por 100-P corresponde a substituir R por 1/R.  
A escala A é uma transformação linear da escala P.

**Percentagens (P) máximas e mínimas que apoiam a hipótese do fármaco, para os 15 factores.**

Factor	Pontuação máxima hipótese fármaco	Pontuação mínima hipótese fármaco	Diferença ou discriminação entre a pontuação máxima e mínima
a	91%	16%	75%
b	90%	19%	71%
c	76%	13%	63%
d	77%	21%	56%
e	65%	18%	47%
f	77%	31%	46%
g	74%	31%	43%
h	71%	30%	41%
i	55%	20%	35%
J	57%	27%	30%
k	56%	28%	28%
l	72%	45%	27%
m	66%	40%	26%
n	59%	40%	19%
o	56%	40%	16%

Método adaptado a um programa informático interactivo.

Os valores P são convertidos numa escala A (ADRIAN), através de uma função matemática R.

**Matriz para determinar necessidade de notificar a Autoridade Regulamentar**

	▼				No ▼			
	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>	B <sub>4</sub>
A1	+ .1	+ .1	+ .1	+ .1	+ .1	+ .1	+ .1	+ .1
A2	+ .2	+ .2	+ .1	+ .1	+ .3	+ .2	+ .1	+ .1
A3	+ .2	+ .2	+ .1	+ .1	+ .5	+ .4	+ .1	+ .1
A4	+ .3	+ .3	+ .2	+ .2	+ .7	+ .6	+ .2	+ .2
A5	+ .6	+ .5	+ .4	+ .3	+ .9	+ .8	+ .3	+ .3
A6	+ .99	+ .99	+ .99	+ .99	+ .99	+ .99	+ .99	+ .99

**Severidade do acontecimento:**

- A1= Fatal
- A2= Perigo de vida
- A3= Requer hospitalização
- A4= Bastante grave.
- A5= Menor ou trivial mas requer tratamento
- A6= Menor ou trivial e não requer tratamento.

**Raridade do acontecimento para o fármaco suspeito:**

- B1= Acontecimento em base de dados
- B2= Acontecimento não exactamente listado mas acontecimento semelhantes em bases de dados/informação para prescrição.
- B3= Acontecimento oposto listado.
- B4= Acontecimento não mencionado.

∞ 1,0 não é um valor A, acessível porque corresponde a um valor R, infinito, enquanto 0,99 é certamente acessível.

---

**MÉTODO AUSTRALIANO**

(1984)

CERTA – Confirmada por readministração.

E/ou confirmada por resultados laboratoriais

E/ou reacção plausível com início imediato (em 5 minutos) após a administração.

PROVÁVEL – Relação temporal ou espacial (ex. reacção no local de aplicação) entre a administração do fármaco e o acontecimento plausível.

E sem outro fármaco ou factor com a mesma relação.

E sem tratamento capaz de estimular a recuperação pela suspensão do fármaco suspeito.

POSSIVEL – Existência de causa alternativa (ex. história natural da doença).

E/ou mais do que um fármaco com relação temporal plausível com o acontecimento.

E/ou dados incompletos.

E/ou resultado do acontecimento não é registado.

E/ou intervenção terapêutica invalida uma relação temporal, de outro modo plausível.

“Lista Geral” – relação duvidosa ou quadro clínico impede conclusão razoável.

BLANC E COLABORADORES

(1979)

1) Sequência temporal

C1 – Satisfatória – sequência com a administração satisfatória e regressão com suspensão do tratamento, mas sem readministração.

C1a – Readministração positiva.

C2 – Muito boa - sequência com a administração diferente do esperado mas regressão com suspensão ou, sequência da administração satisfatória mas sem regressão.

C3 – Pobre – não há sequência temporal (fármaco administrado após início da manifestação).

2) Padrão de resposta

S1 – Manifestação consistente com o esperado para o fármaco e descrito na literatura (relação causal demonstrada por ensaios clínicos ou estudos de monitorização em larga escala).

S1a – Níveis do fármaco superiores às concentrações terapêuticas (considerado no caso de reacções em que os níveis do fármaco estão relacionados com manifestações típicas).

S2 – Alguns casos descritos na literatura mas relação causal com fármaco não definitivamente demonstrada.

S3 – Manifestação não descrita na literatura.

3) Papel das doenças relacionadas

M1 – Sem relação.

M2 – Possível relação com doença mas evolução favorece RAM.

M3 – Possível relação com doença e evolução contraria possível RAM.

Sequência temporal	Padrão de resposta	Papel das doenças relacionadas
Satisfatória e readministração positiva (C1a)	Bem documentada e níveis tóxicos do fármaco (S1a)	
Satisfatória (C1)	Bem documentada (S1)	Relação ausente (M1)
Razoável (C2)	Mal documentada (S2)	Relação possível (M2)
Pobre (C3)	Desconhecida (S3)	Relação definida (M3)

A apreciação de cada critério conduz a uma série de combinações que permitem a classificação em 5 graus de probabilidade.

**Certa** – necessita de confirmação por readministração positiva ou níveis tóxicos do fármaco (nos casos particulares em que se aplica) – C1a ou S1a.

**Provável** – elevado grau de probabilidade em pelo menos dois critérios e probabilidade intermédia no restante – C1/S1/M1; C1/S1/M2; C1/S2/M1; C2/S1/M1.

**Possível** – elevado grau de probabilidade na relação temporal e padrão de resposta, mas relação com outra doença – C1/S1/M3; ou grau intermédio de probabilidade de pelos menos dois critérios, com elevada probabilidade do restante – C1/S2/M2; C2/S1/M2; C2/S2/M1; C2/S2/M2.

**Coincidência** – reacção não descrita na literatura mas elevada probabilidade de outros critérios não permite exclusão – C1/S3/M1.

**Duvidosa** – todas as outras condições.

**MÉTODO BAYESIANO**

(1984)

<b>Posterior odds (Po) =</b> (probabilidade posterior)	<b>Prior odds (po) X</b> (probabilidade prévia)	<b>Likelihood ratio (LR)</b> (razão de probabilidades)
$\frac{P(F \rightarrow E/B, C)}{P(F \nrightarrow E/B, C)} =$	$\frac{P(F \rightarrow E/B)}{P(F \nrightarrow E/B)} X$	$\frac{P(C/F \rightarrow E/B)}{P(C/F \nrightarrow E/B)}$
Probabilidade posterior de o fármaco F causar o acontecimento E, à luz de informação prévia (B – “background information”) e novos dados observados (C – informação do caso particular), em relação à probabilidade das causas alternativas (F $\nrightarrow$ E)	Probabilidade a favor da causalidade do fármaco, por comparação com as causas alternativas, tendo em conta informação prévia não específica do doente (B)	Probabilidade de os aspectos observados do acontecimento adverso no doente particular (C) ocorrerem se o fármaco causou o acontecimento, em relação á mesma probabilidade se existem causas alternativas.

LR = LR(Hi) X LR(Ti) X LR(Ch) X LR(De) X LR(Re) com,

Hi = história do doente.

Ti = tempo de aparecimento do acontecimento E

Ch = características de E.

De = suspensão.

Re= Readministração.

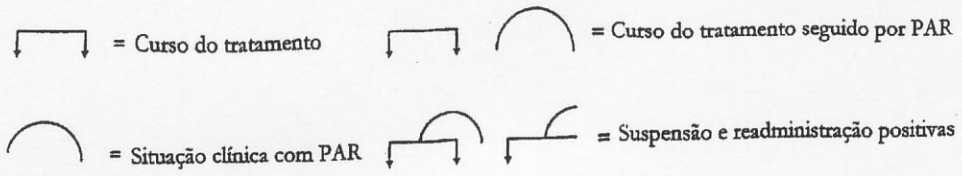
Procedimento probabilístico de avaliação da casualidade de um acontecimento adverso com base no Teorema de Bayes.

Considera o diagnóstico diferencial de reacções adversas como um caso especial de probabilidade condicionada. Infere a probabilidade causal entre um acontecimento adverso e o fármaco suspeito, combinando a probabilidade prévia com nova evidência disponível.

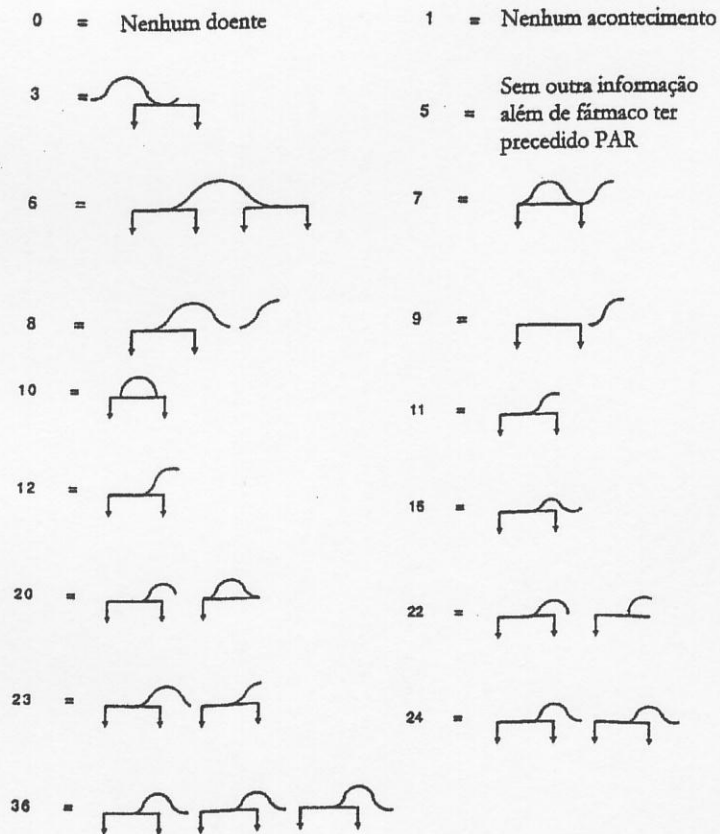
As alternativas etiológicas intervêm constantemente na imputação de cada critério.

A adaptação informática deu lugar ao chamado método BARDI (Bayesian Adverse Reaction Diagnostic Instrument).

CASTLE  
(1984)



**Exemplos de pontuações:**



PAR – “Possible Adverse Reaction” (Possível Reacção Adversa)

## CORNELLI

(ALGORITMO PARA UTILIZAÇÃO NUM ESTUDO MULTICÊNTRICO -1984)

### Dose

- 4 - A doença podia ser tratada com o fármaco e a dose foi a correcta.
- 3 - A doença podia ser tratada com o fármaco e a dose foi elevada.
- 2 - A doença não devia ter sido tratada com o fármaco mas a dose foi a correcta.
- 1 - A doença não devia ter sido tratada com o fármaco e a dose foi elevada.

### Patologia

- 4 - Sintoma ou síndrome com uma frequência muito pequena (<0,1%) em doentes com a doença alvo.
- 3 - Frequência entre 0,1 e 1%.
- 2 - Frequência entre 1 e 10%.
- 1 - Frequência  $\geq$  11%.

### Terapêutica concomitante

- 4 - Nenhuma.
- 3 - Apenas fármacos seguros.
- 2 - Fármacos não seguros.
- 1 - Fármacos não seguros, que já mostraram provocar o acontecimento.

### Cronologia

- 4 - Acontecimento durante a terapia.
- 3 - Imediatamente após a terapia.
- 2 - Relativamente relacionado.
- 1 - Não cronologicamente relacionado.

### Readministração

- 4 - Positiva.
- 3 - Duvidosa.
- 2 - Impossível.
- 1 - Negativa.

- < 11 - não relacionado
- 12 - muito duvidoso.
- 14 - provável
- 15 - quase definitiva.
- 16 - risco definitivo de RAM.



**DANGOUMAU E COLABORADORES**  
(VERSÃO REVISTA DO MÉTODO FRANCÊS - 1985)

Por convenção a imputabilidade é estabelecida separadamente para cada medicamento, sem influência dos medicamentos associados.

**I – Critérios cronológicos**

Readministração	Tempo de manifestação						Incompatível
	Muito sugestivo			Compatível			
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
<b>Suspensão do tratamento</b>							
<b>Sugestiva</b> (regressão com suspensão)	C <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>
<b>Inconclusiva</b> (regressão espontânea ou provocada por tratamento sintomático, não efectuada, desconhecida ou irreversível)	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>
<b>não sugestiva</b> (ausência de regressão dum acontecimento reversível ou regressão sem suspensão)	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>

Classificação cronológica de 4 possibilidades: C<sub>3</sub> - sugestiva; C<sub>2</sub> - possível; C<sub>1</sub> - duvidosa; C<sub>0</sub> - incompatível.

No caso particular dum Síndrome de abstinência, os princípios são os mesmos, mas os termos necessitam de modificação: administração corresponde à suspensão, a suspensão à readministração e a readministração à reinterrupção do fármaco.

**II- Critérios Semiológicos**

Testes específicos	Semiologia					
	Sugestiva de relação com o Fármaco e/ou factores favorecedores			Outras Causas		
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
<b>Causa alternativas</b>						
<b>Não medicamentosas</b> Ausentes (após busca apropriada)	S <sub>3</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>1</sub>
<b>Possível</b> (presente ou não procurada)	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>

Classificação semiológica de 3 possibilidades: S<sub>1</sub> - sugestiva; S<sub>2</sub> - possível; S<sub>1</sub> - duvidosa.

---

Os resultados destas duas tabelas de conduzem a uma tabela de decisão final que determina a imputabilidade intrínseca.

Cronologia	Semiologia		
	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
C <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>
C <sub>1</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>
C <sub>2</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	I <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>4</sub>

A combinação permite graus de imputação global de:

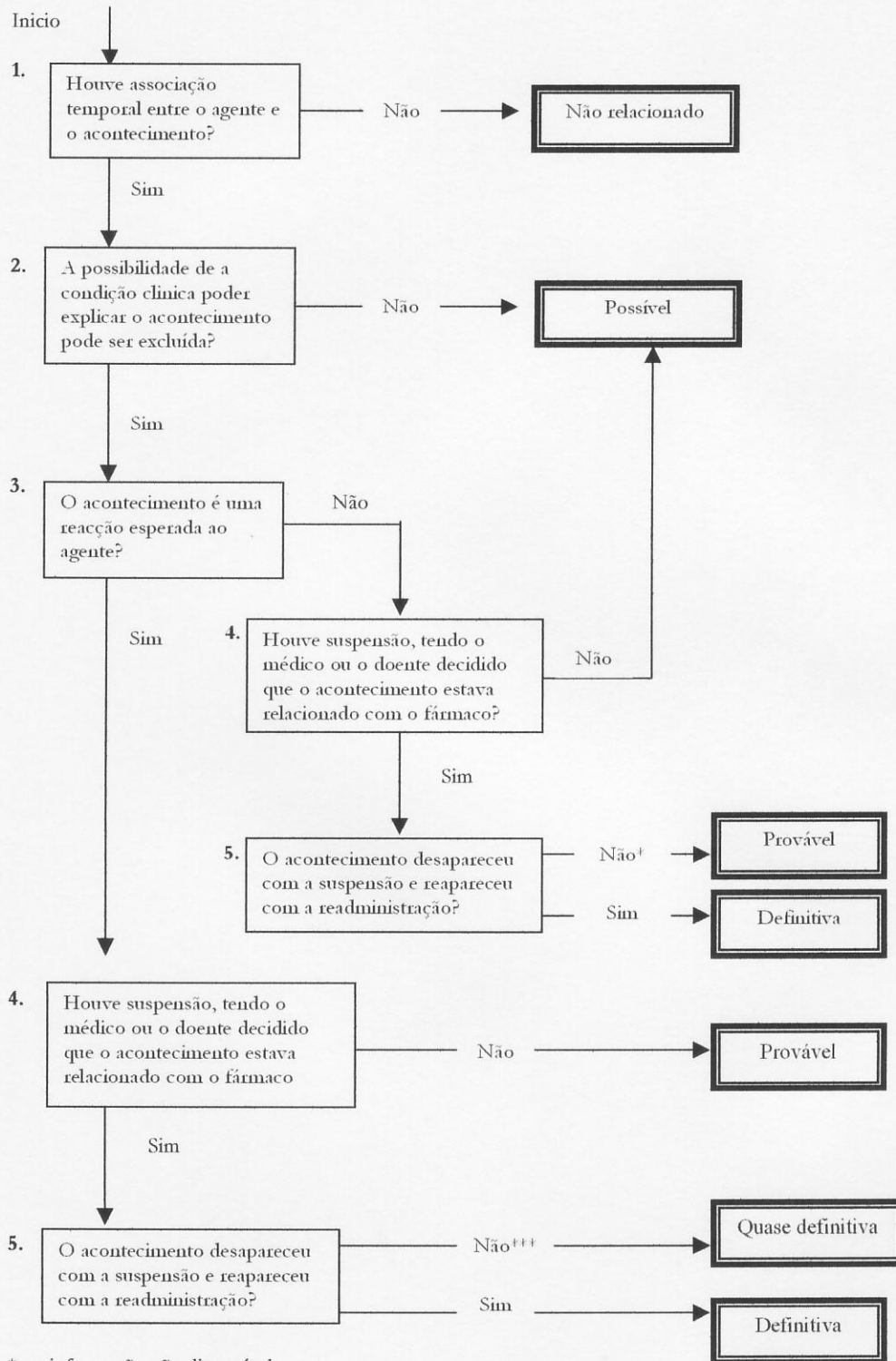
- EXCLUIDA (I<sub>0</sub>);
- DUVIDOSA (I<sub>1</sub>);
- POSSIVEL (I<sub>2</sub>);
- PROVAVEL (I<sub>3</sub>);
- MUITO PROVAVEL (I<sub>4</sub>).

A imputabilidade extrínseca é avaliada numa escala de 4 graus, sendo:

- B<sub>3</sub> - efeito adverso descrito nos livros standard.
- B<sub>2</sub> - publicado uma ou duas vezes, efeito adverso de semiologia relativamente diferente, para o mesmo fármaco ou outro semelhante; ou efeito adverso esperado pelos dados experimentais.
- B<sub>1</sub> - não descritos consoante definições anteriores.
- B<sub>0</sub> - nenhum registo relevante encontrado após pesquisa exaustiva (excepcionalmente empregue para casos novos, bem documentados e cuja publicação seria importante).

EMANUELI

(ALGORITMO PARA UTILIZAÇÃO EM ENSAIOS CLÍNICOS - 1984)



EVREUX E COLABORADORES  
(1982)

Questionário

<b>F</b>	Factores Associados	Presentes	Independentes	<input type="checkbox"/> 1	Determinantes	<input type="radio"/> 2				
		Ausentes (após busca)	Coadjuvantes obrigatórios	<input type="checkbox"/> 3	Facilitadores	<input type="radio"/> 4				
		Negativo	<input type="checkbox"/> 5	Não Realizada	<input type="radio"/> 6					
	<b>A</b>	Antecedentes Análogos	Não			<input type="checkbox"/> 7				
		Sim	Acontecimentos Idênticos pelo mesmo medicamento.		<input type="checkbox"/> 8					
			Acontecimentos com o mesmo mecanismo, pelo mesmo medicamento.		<input type="checkbox"/> 9					
			Acontecimentos idênticos ou com o mesmo mecanismo, por um medicamento relacionado.		<input type="checkbox"/> 10					
<b>M</b>	Tempo de Comercialização	≤ 2 anos <input type="checkbox"/> 11		> 2 anos <input type="checkbox"/> 12						
<b>P</b>	Número de Casos Publicados sobre o mesmo E.A.	0 <input type="checkbox"/> 13	1-10 <input type="checkbox"/> 49	> 10 <input type="checkbox"/> 50						
<b>S</b>	Argumentos Clínicos e paraclínicos Nível:	SO Observação*			SB Bibliografia*			Compatibilidade		
		C	D	A	C	D	A			
		Semiológico	<input type="checkbox"/> 14	<input type="checkbox"/> 15	<input checked="" type="radio"/> 16	<input type="checkbox"/> 51	<input type="checkbox"/> 52		<input type="checkbox"/> 53	<input type="checkbox"/> 72s
		Fisiológico e/ou topográfico	<input type="checkbox"/> 17	<input type="checkbox"/> 18	<input type="checkbox"/> 19	<input type="checkbox"/> 54	<input type="checkbox"/> 55		<input type="checkbox"/> 56	
		Patogénico	<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 21	<input type="checkbox"/> 22	<input type="checkbox"/> 57	<input type="checkbox"/> 58		<input type="checkbox"/> 59	<input type="checkbox"/> 73e
Etiológico	<input type="checkbox"/> 23	<input type="checkbox"/> 24	<input type="checkbox"/> 25	<input type="checkbox"/> 60	<input type="checkbox"/> 61	<input type="checkbox"/> 62	<input type="checkbox"/> 74d			
<b>C</b>	Argumentos cronológicos e evolutivos	CO Observação			CB Bibliografia			Compatibilidade		
		ND	P	A	ND	P	A	Sim	Não	
		Atraso no aparecimento	<input type="checkbox"/> 26	<input type="checkbox"/> 27	<input checked="" type="radio"/> 28	<input type="checkbox"/> 63	<input type="checkbox"/> 64	<input type="checkbox"/> 65	<input type="checkbox"/> 75	<input type="checkbox"/> 76
		Evolução do tratamento	Suspensão		<input type="checkbox"/> 29	<input type="checkbox"/> 30	<input type="checkbox"/> 66	<input type="checkbox"/> 67	<input type="checkbox"/> 77	<input type="checkbox"/> 78
			Mantido		<input type="checkbox"/> 31	<input type="checkbox"/> 32	<input type="checkbox"/> 68	<input type="checkbox"/> 69	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 80
	Influência da readministração	<input type="checkbox"/> 33	<input type="checkbox"/> 34	<input type="checkbox"/> 70	<input type="checkbox"/> 71	<input type="checkbox"/> 81	<input type="checkbox"/> 82			
<b>Ev</b>	Tipo de evolução do acontecimento	Reversível <input type="checkbox"/> 35		Desconhecida <input type="checkbox"/> 36		Irreversível <input type="checkbox"/> 37				
<b>E</b>	Evolução do acontecimento presente	Medicamento		Suspendido		Mantido				
		Regressão espontânea		<input type="checkbox"/> 38		<input type="checkbox"/> 42				
		Agravamento		<input type="checkbox"/> 39		<input type="checkbox"/> 43				
		Persistência		<input type="checkbox"/> 40		<input type="checkbox"/> 44				
		Regressão induzida		<input type="checkbox"/> 41		<input type="checkbox"/> 45				
<b>R</b>	Prova de readministração	Positiva <input type="checkbox"/> 46		Negativa <input type="checkbox"/> 47		Não realizada <input type="checkbox"/> 48				

(\*) C = Certo; D = Duvidoso; A = Ausente s- sobreponíveis, e- extrapoláveis, d- diferentes  
ND- não determinável

Decisões particulares:

- 2 e 6 - imputabilidade não é determinada (ND).
- 3 - caso equivalente a um efeito multifactorial (imputabilidade numa associação).
- 16 e/ou 28 (λ) - informatividade insuficiente, rejeição do dossier.

Tabela de cálculo da informatividade e imputabilidade

				14 = +1	15 = 0	16 =	26 = 0	27 = +2	28 =
				17 = +2	18 = +1	19 = 0	CO	29 = +2	30 = 0
				20 = +2	21 = +1	22 = 0		31 = +3	32 = 0
				23 = +5	24 = +4	25 = 0		33 = +3	34 = 0
P	SO								

				51 = +1	52 = 0	53 = 0	63 = 0	64 = +2	65 = 0
				54 = +2	55 = +1	56 = 0	CB	66 = +2	67 = 0
				57 = +2	58 = +1	59 = 0		68 = +3	69 = 0
				60 = +5	61 = +4	62 = 0		70 = +3	71 = 0
F	A								

				77	78	77	78		
				38	+4	+2	+4	+2	D
				39	0	-5	0	-4	
				40	0	-4	0	-3	
				41	0	0	0	0	

				79	80	79	80		
				42	0	-3	0	-3	E'
				43	+3	+1	+2	0	
				44	+2	0	+1	0	
				45	0	0	0	0	

				81	82		
				46	+6	+6	R'
				47	0	-2	
				48	0	0	

				35	36	37 = 0		
				38	+3	+3		
				39	-4	0		
				40	-3	0		
				41	0	0		

				72 = +2	73 = +1	74 = λ	75 = +2	76 =
--	--	--	--	---------	---------	--------	---------	------

				46 = +6	47 = 0	48 = 0		
--	--	--	--	---------	--------	--------	--	--

				42	-2	-2		
				43	+2	0		
				44	+1	0		
				45	0	0		

				79	80	79	80		
				42	0	-3	0	-3	E'
				43	+3	+1	+2	0	
				44	+2	0	+1	0	
				45	0	0	0	0	

				81	82		
				46	+6	+6	R'
				47	0	-2	
				48	0	0	

				ISSO	ISB	ISC	ICO	ICB	ICC	
				INFORMATIVIDADE				ISC	ICC	
				F + A + P/M + (23 ó 24 ó 25)				=		
				(Ev/E + R) ou				=		
				(EV'/E' + R' + D)				=		
				IMPUTABILIDADE				=		

Introduz o conceito de informatividade, inventário dos dados presentes e ausentes (comparando os dados observados com a informação teoricamente disponível, tanto a nível cronológico como semiológico), que atribui um valor de diagnóstico à imputação.

A informatividade da observação (IG) é igual à soma da informatividade semiológica comparada e cronológica comparada,  $IG = (ISO-ISB)+(ICO-ICB)$ .

No cálculo da imputabilidade por exceção, a ponderação das perguntas 23, 24 e 25, já tida em conta no cálculo da informatividade (nível etiológico), volta a empregar-se no cálculo da imputabilidade (manifestação localizada no ponto de aplicação do medicamento).

A **imputabilidade da observação** é dada pela soma das imputações parciais:

$$F + A + P/M + (23 \text{ ou } 24 \text{ ou } 25) + Ev/E + R$$

(se foi assinalada quadrícula 13)

ou

$$F + A + P/M + (23 \text{ ou } 24 \text{ ou } 25) + Ev'/E' + R' + D$$

(se foi assinalada quadrícula 49 ou 50)

**HSU-STOLL**

(ALGORITMO PARA UTILIZAÇÃO EM ENSAIOS CLÍNICOS - 1993)

1. Relação temporal ----- Não -----	<b>Não relação</b>	<b>II. Se associação conhecida</b>
Sim		
<b>I. Identifique todas as possíveis etiologias</b>		
2. Readministração ----- Sim -----	<b>Muito provável</b>	<b>Definitiva</b>
Não		
3. Suspensão ----- Sim a) abate ---Sim---	<b>Provável</b>	<b>Muito Provável</b>
	Não--- <b>Possível</b>	<b>Provável</b>
Não ----- b) abate ---Sim---	<b>Remota</b>	<b>Possível</b>
	Não--- <b>Possível</b>	<b>Provável</b>
<b>III. Alternativas etiológicas</b>	----- (>)----- Reduz um grau	
	----- (=)----- Retém o mesmo grau	
	----- (<)----- Aumenta um grau	

**Questões:**

1. O acontecimento apareceu depois da administração do fármaco? (i.e. tratamento emergente).
  - I. Doença concomitante, doente, comportamento, medicamento(s)?
2. O acontecimento desapareceu com a descontinuação ou diminuição da dose e reapareceu com a continuação ou aumento?
3. A terapia foi descontinuada porque o médico/doente suspeitava que o fármaco seria a causa?
  - 3.a O acontecimento desapareceu com a suspensão?
  - 3.b O acontecimento desapareceu sem tratamento médico?
- II. Conhecida anterior associação do acontecimento com o fármaco?
- III. Existe outra etiologia com menor (<), igual (=) ou maior (>) probabilidade que o fármaco?

**Nota:** “desconhecido”, “não efectuado” ou “não aplicável” é considerado como resposta “Não”.

---

**HOSKINS & MANNINO**

(1992)

Imputação de causalidade utilizando sistemas informáticos - Software CRITERIUM

Software produzido pelos Estados Unidos da América, baseado num algoritmo que avalia os diferentes elementos e combina os julgamentos individuais numa escala de probabilidades, numa escala ordinal ou numa combinação de escalas.

Recorre ao balanço etiológico entre a condição clínica, outros fármacos, fármaco suspeito e etiologia idiopática, dos critérios de avaliação de causalidade: a informação prévia, sequência temporal, características da reacção, suspensão e readministração. A imputação é expressa numericamente.

---

**IREY**  
(1976)

Crítérios de elegibilidade de um fármaco na determinação operacional de uma reacção adversa medicamentosa:

**Identificação** – o que foi prescrito foi o que realmente foi dispensado.

**Administração** – o doente tomou o fármaco prescrito.

**Relação temporal** – fármaco administrado antes da manifestação adversa.

**Período de latência** – entre a toma do fármaco e o início da reacção adversa.

Uma vez elegível, 6 factores podem relacionar o fármaco com o acontecimento adverso:

- 1) Exclusão;
  - a. numa base temporal – outros fármacos eliminados e nenhuma causa não medicamentosa presente.
  - b. numa base precedente – doente exposto a um ou mais fármacos, sem outros factores de selecção (suspensão, readministração, etc.). Candidatos ordenados por respectivas frequências de associação com reacção adversa, baseadas na experiência do investigador e literatura precedente.
- 2) Suspensão;
- 3) Readministração;
- 4) Singularidade do fármaco - doente exposto só a um fármaco e acontecimento não relacionado com doença base ou estado mórbido;
- 5) Padrão – características clínicas ou morfológicas do acontecimento, ou ambas, reconhecidas como ocorrendo com o fármaco;
- 6) Quantificação do níveis do fármaco.

A avaliação dos factores permite a classificação da relação fármaco-acontecimento adverso num de 5 níveis:

**Causal** - Casos de overdose.

- Fármaco elegível.
- Período de latência consistente.
- Singularidade do fármaco (4).
- Resultados de autopsia ou exames clínico laboratoriais não revelam relação da doença base ou estado mórbido com o acontecimento e níveis do fármaco dentro dos limites letais.
  
- Casos de testes específicos para identificação da relação fármaco-acontecimento adverso (técnicas imunológicas, enzimáticas e/ou histoquímicas).



---

**Provável** - Casos essencialmente relacionados com o fármaco mas que diferem num aspecto crítico:

- Fármaco elegível.
- Período de latência consistente.
- Características clínicas ou morfológicas do acontecimento, ou ambas, reconhecidas como ocorrendo com o fármaco por experiência prévia (5).
- Um ou mais dos seis factores devem apoiar a relação com o fármaco.
- Causas alternativas eliminadas com segurança razoável.

**Possível** – reacção adversa não confirmada nem negada. Factores anteriores verificados mas:

- Padrão pode ser produzido por doença base, estado mórbido ou outras terapias, não excluídas como causa (causas alternativas).
- OU verificam-se alguns dos seis factores anteriores, mas os informação sobre os restantes não está disponível.
- OU critérios verificados, mas padrão não descrito na literatura com este fármaco (ex. reacção adversa nova).

**Coincidente** – doente exposto ao fármaco mas características clínicas ou morfológicas do acontecimento, ou ambas (5), revelam causa alternativa para o acontecimento.

**Negativo** – fármaco não elegível OU estudos laboratoriais ou clinicopatológicos, ou ambos, excluem o fármaco como possibilidade.

JAIN  
(1995)

Questões para triagem de reacções adversas medicamentosas

Questão	Respostas e pontuação		
Existe uma explicação biológica para o acontecimento adverso (patomecanismo conhecido)?	Sim	3 Não	1
		Não, mas hipótese	2
* Existe uma relação temporal entre o fármaco e o acontecimento adverso?			
A suspensão é positiva?	Sim	3 Não	0
	Sim, sem tratamento	Não	0
	completamente resolvido	3 Não, por lesão orgânica	2
	parcialmente resolvido		
** A readministração é positiva?	Sim, com tratamento	1	
	Sim	3	
* O acontecimento já é conhecido e documentado?		Não, mas acontecimento adverso tratado	2
	Sim, bem documentado	3 Não	0
Sabe-se que o acontecimento ocorre no curso espontâneo da doença?	Sim, mal documentado	2 Não	0
O acontecimento adverso é conhecido com fármacos concomitantes, com relação temporal?	Sim	1	
		Não	2
	Sim	1	
		Não	2

\* Esta questão tem que ser respondida

\*\* Esta questão só pode ser respondida se a informação da anterior (suspensão) é avaliável. Assinalar só uma resposta para cada pergunta. Adicionar os números e dividir pelo número de questões respondidas. Questões que não podem ser respondidas ou cuja informação é insuficiente, não pontuam.

Pontuação de: 0-0,99

Duvidosa = 01-1,99

Possível = B2-3,00

Provável = A

Avaliação global diferente da apresentada \_\_\_\_\_

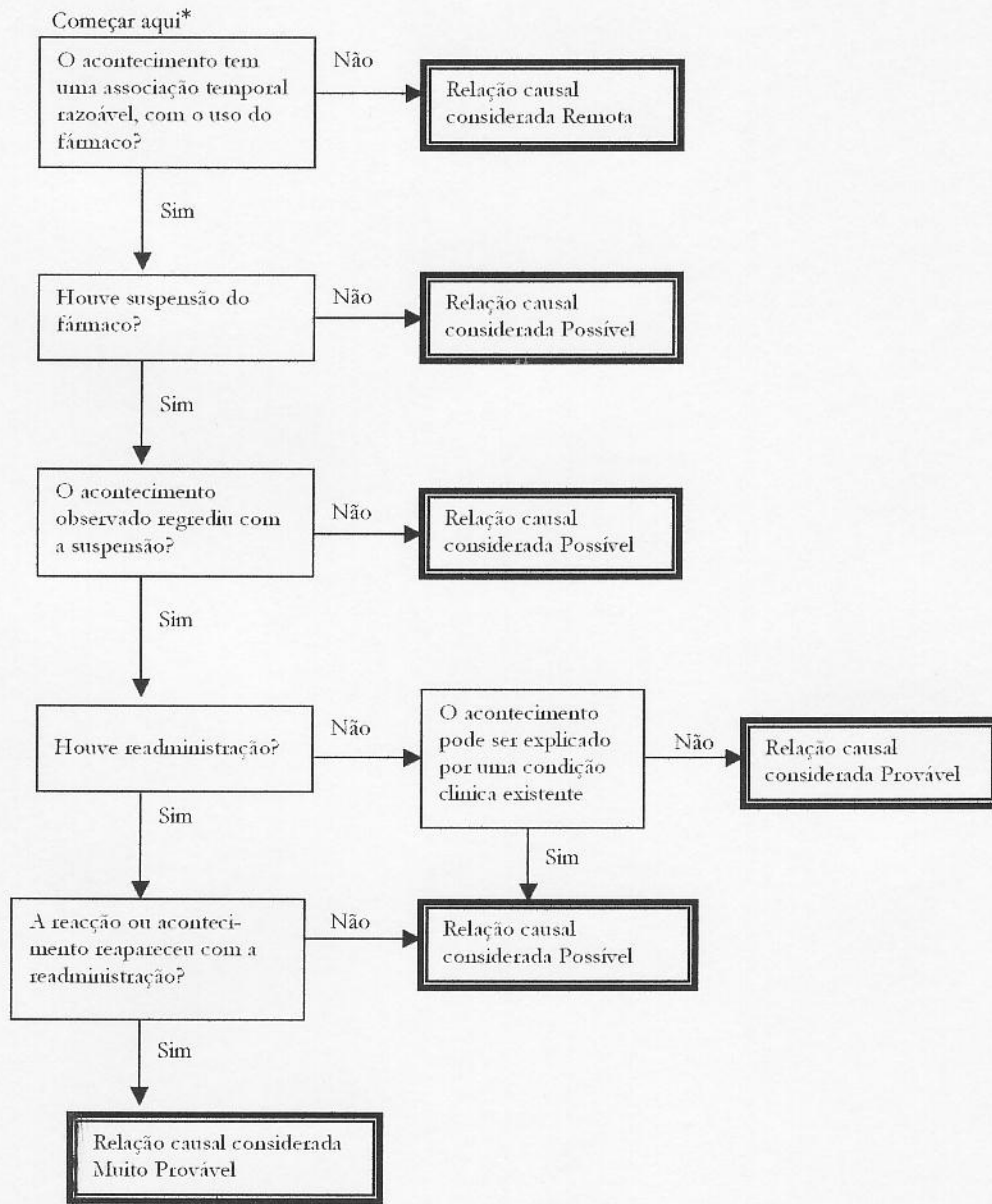
Razões para a diferença \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A ponderação final é dada pelo somatório das pontuações, dividido pelo número de questões respondidas.

JUDITH K. JONES  
(F.D.A. - 1982)

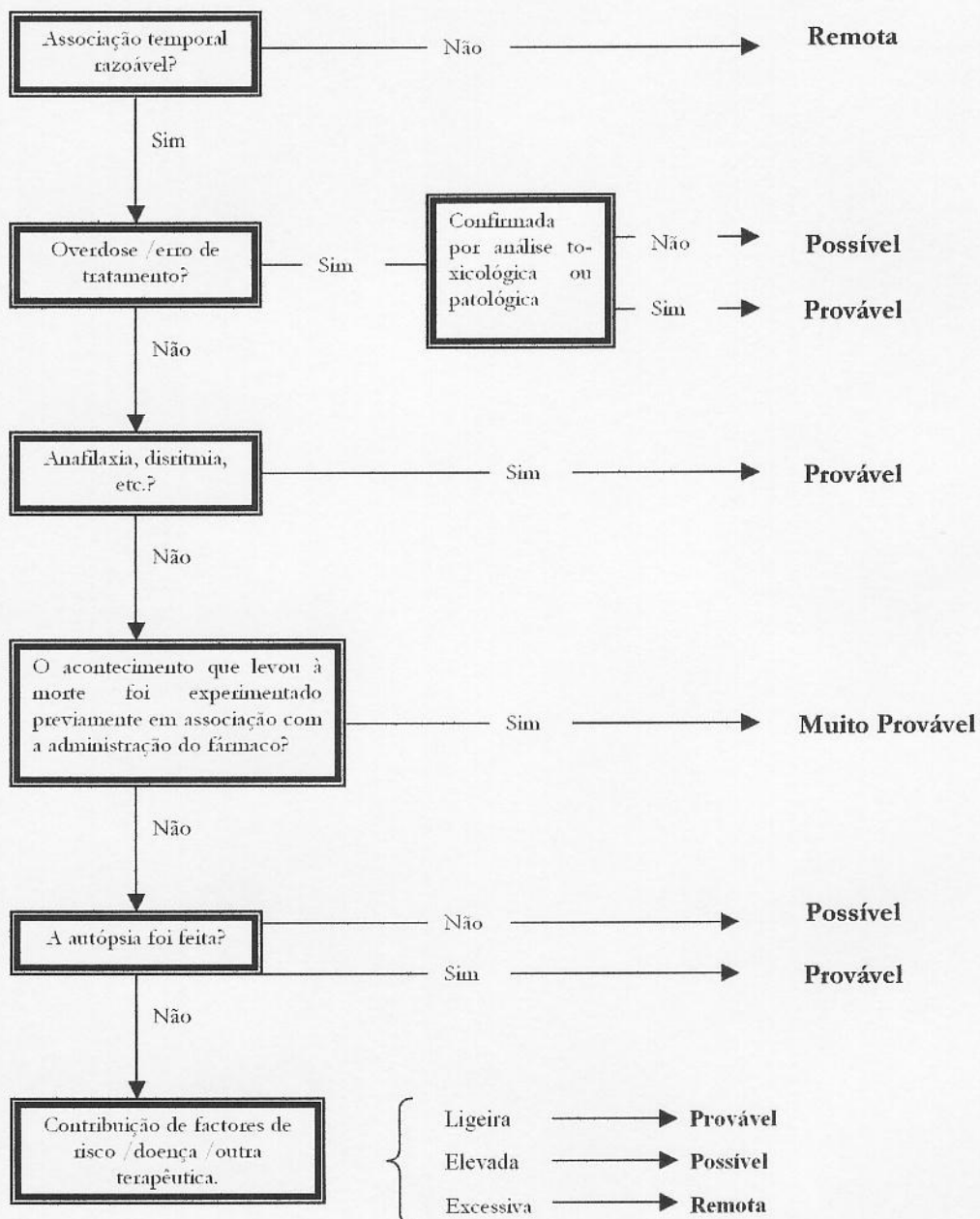


\* Cada fármaco é avaliado separadamente; se existe mais de um fármaco suspeito e a suspensão e readministração forem simultâneas, a causalidade é, para todos, ≤ Possível.

**Questões:**

- 1) A reacção ocorre com sequência temporal razoável?
- 2) O doente melhorou após suspensão do fármaco?
- 3) A reacção reapareceu com reexposição (readministração)?

**A. RUSKIN**  
(F.D.A. – algoritmo para casos fatais - 1988)



KARCH E LASAGNA

(1977)

**Tabela I - Identificação dos acontecimentos potencialmente relacionados com o fármaco.**

Acontecimento Adverso	N	S	S	S	S	S
Acontecimento devido a:	-	Envenenamento acidental	Tentativa de suicídio	Outro		Incumprimento
Fármaco administrado antes do acontecimento	-	-	-	N	S	-
Não há efeito adverso	X			X		
Envenenamento acidental		X				
Tentativa de suicídio			X			
Incumprimento						X
Passa à tabela II					X	

S = Sim; N = Não; "-" = Imaterial

**Tabela II - Relação entre o acontecimento e o fármaco.**

Intervalo apropriado entre agente e acontecimento	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Reacção conhecida ao agente	-	N	N	S	S	S	S	S	S	S
Acontecimento razoavelmente explicado pelo estado clínico ou outras terapêuticas (não medicamentosas)	-	S	N	S	S	N	N	N	N	N
Suspensão do fármaco	-	-	-	-	-	N	S	S	S	S
Melhoria com suspensão	-	-	-	-	-	-	N	S	S	S
Readministração do fármaco	-	-	-	-	-	-	-	N	S	S
Recaída com a readministração	-	-	-	S	N	-	-	-	N	S
Definitiva										X
Provável				X		X		X		
Possível					X				X	
Condicional			X							
Não existe relação (não é reacção adversa)	X	X					X			
<b>Passa à tabela III</b>			<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

S = Sim; N = Não; "-" = Imaterial

Tabela III – causa do acontecimento descrito

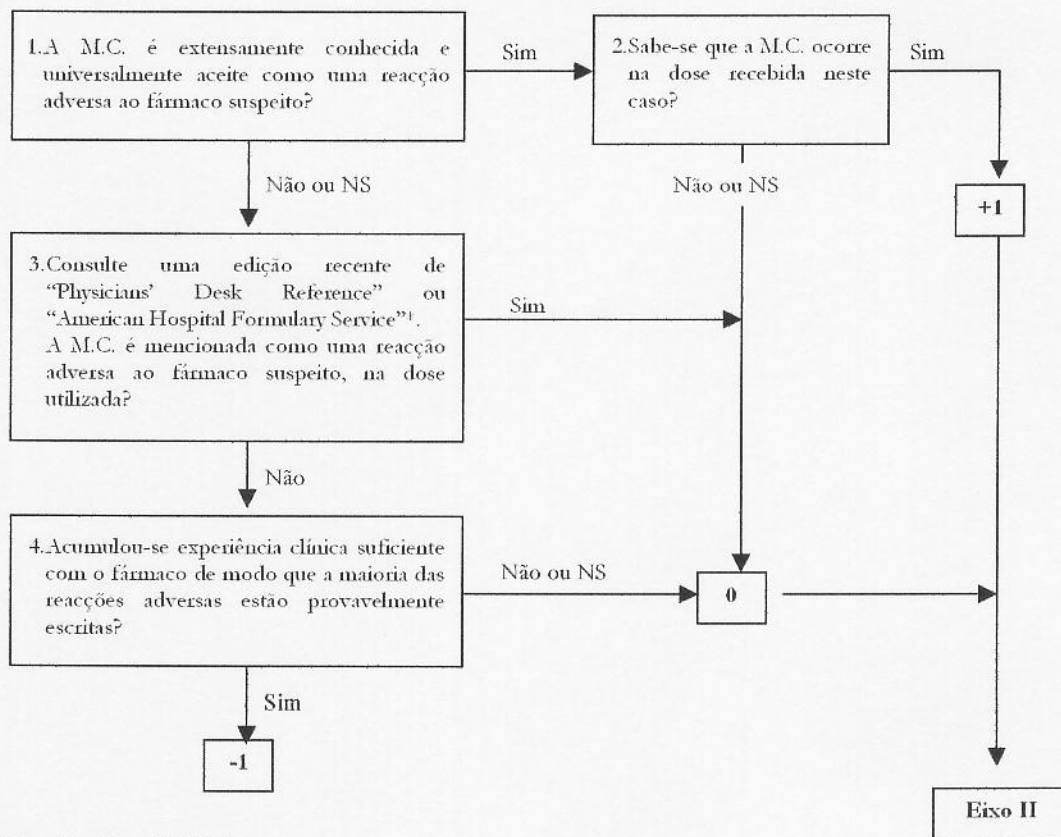
Agente:	Álcool	Produto ilícito	Fármaco experimental	Outro						
				S	N	N	N	N	N	N
Cumprimento caprichoso	-	-	-	S	N	N	N	N	N	N
Dose prescrita superior à margem terapêutica	-	-	-	-	S	N	N	N	N	N
Fármaco apropriado para a doença	-	-	-	-	-	N	S	S	S	S
Tratamento de doença terminal	-	-	-	-	-	-	S	N	N	N
Interação medicamentosa	-	-	-	-	-	-	-	S	N	N
Erro de medicação	-	-	-	-	-	-	-	-	S	N
Álcool	X									
Reacção de fármaco ilícito		X								
RA por fármaco experimental			X							
RA em doença terminal							X			
RA por cumprimento caprichoso				X						
RA por infraprescrição					X	X				
RA por interação de fármacos								X		
Erro de medicação									X	
<b>Reacção Adversa</b>										<b>X</b>

S = Sim; N = Não; “-“ = Imaterial

KRAMER

(1979)

I – Experiência prévia com o fármaco

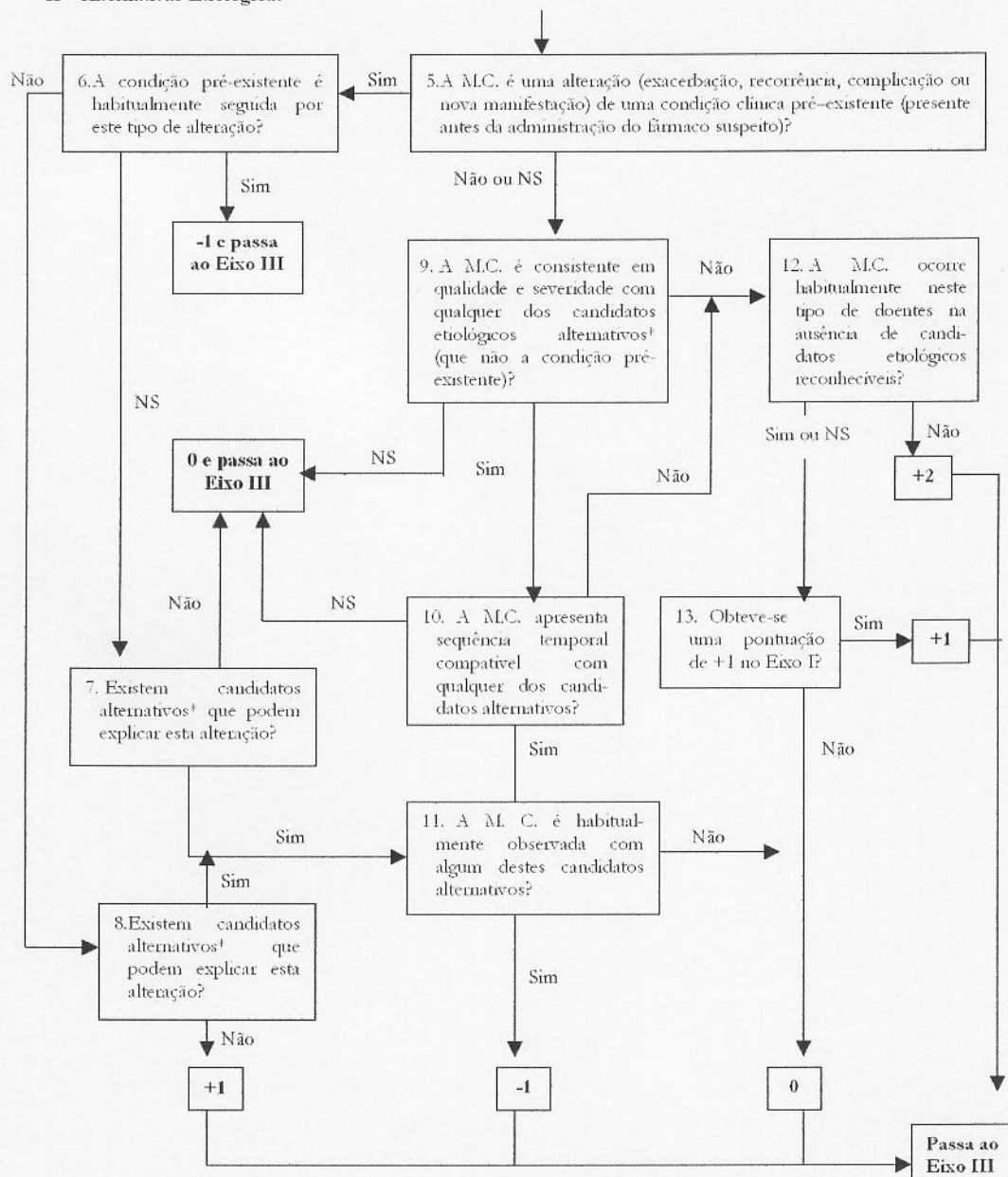


M.C. – Manifestação Clínica

N.S. – Não Sei

(\*) Quando estes não estão disponíveis, pode ser usada uma referência equivalente.

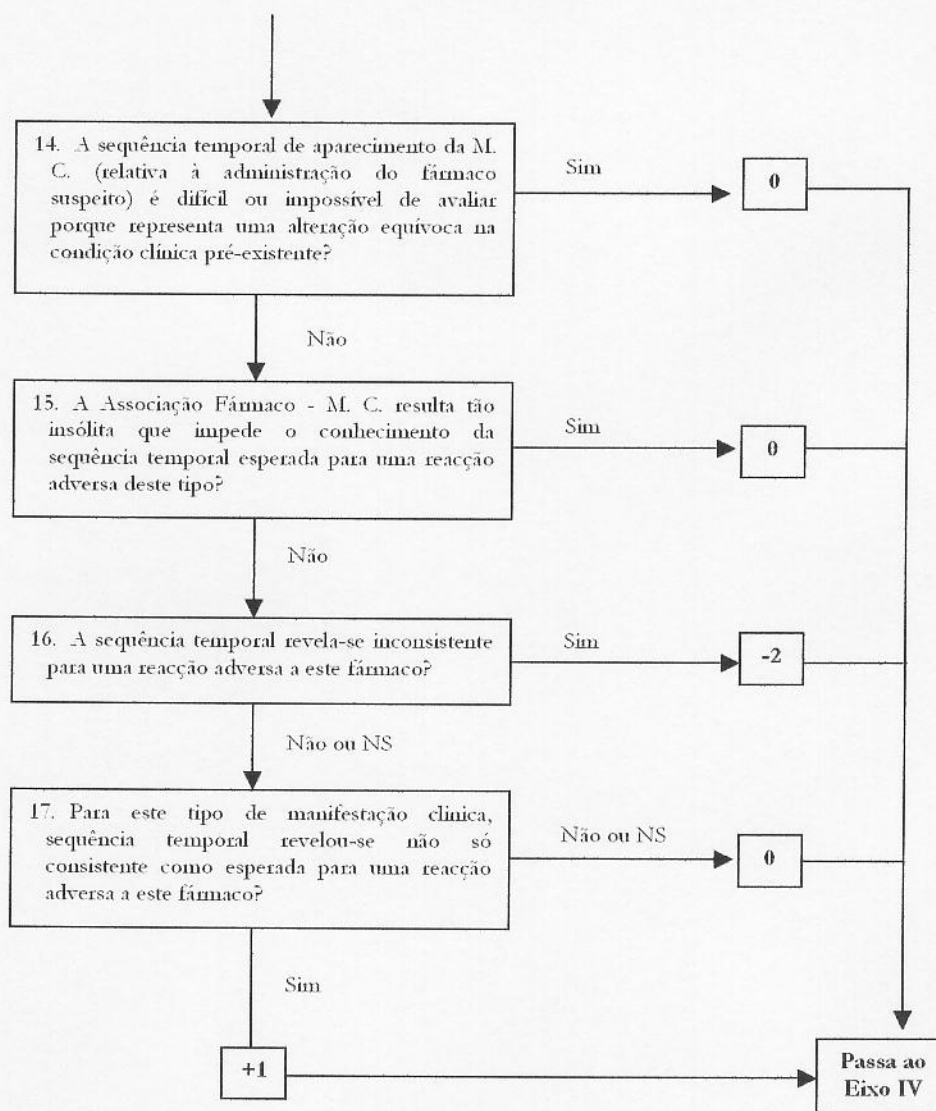
## II – Alternativas Etiológicas



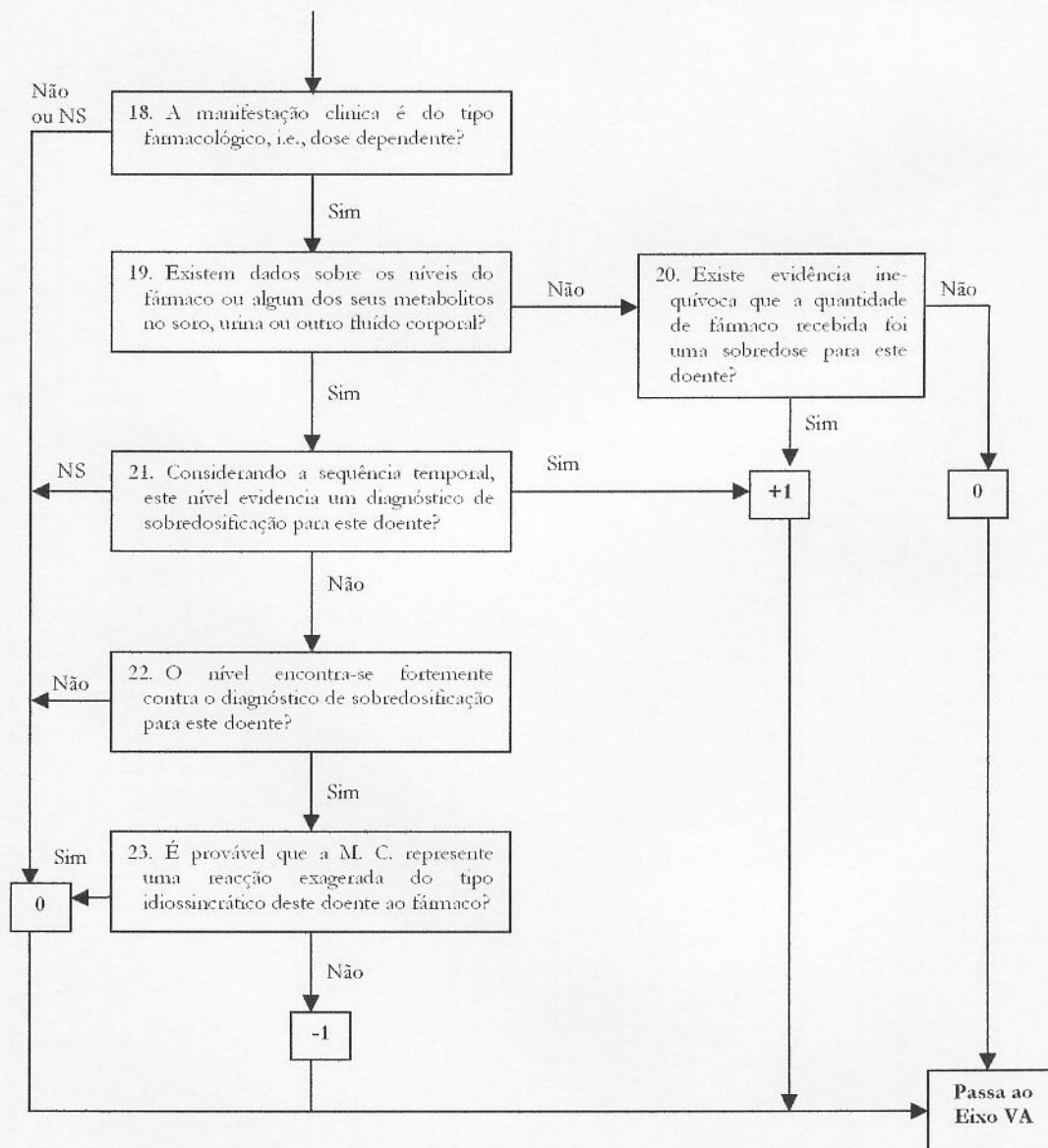
(\*) "Candidatos Alternativos" refere-se a doenças desenvolvidas depois do início da utilização do fármaco suspeito, diagnósticos recentes ou intervenções terapêuticas diferentes do fármaco suspeito ou outros fármacos.



### III – Sequência Temporal dos acontecimentos

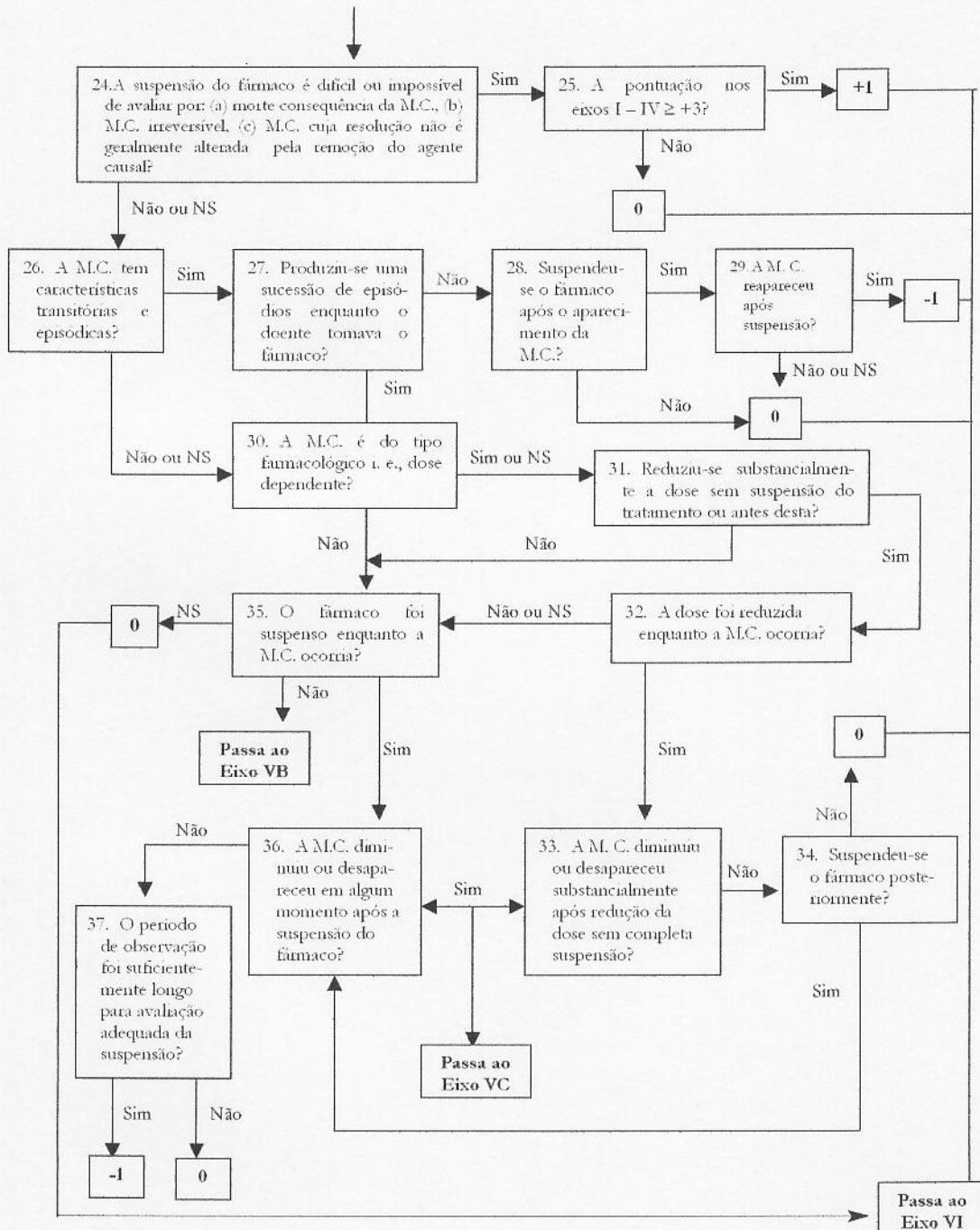


IV – Níveis do Fármaco e Evidência de Sobredosificação

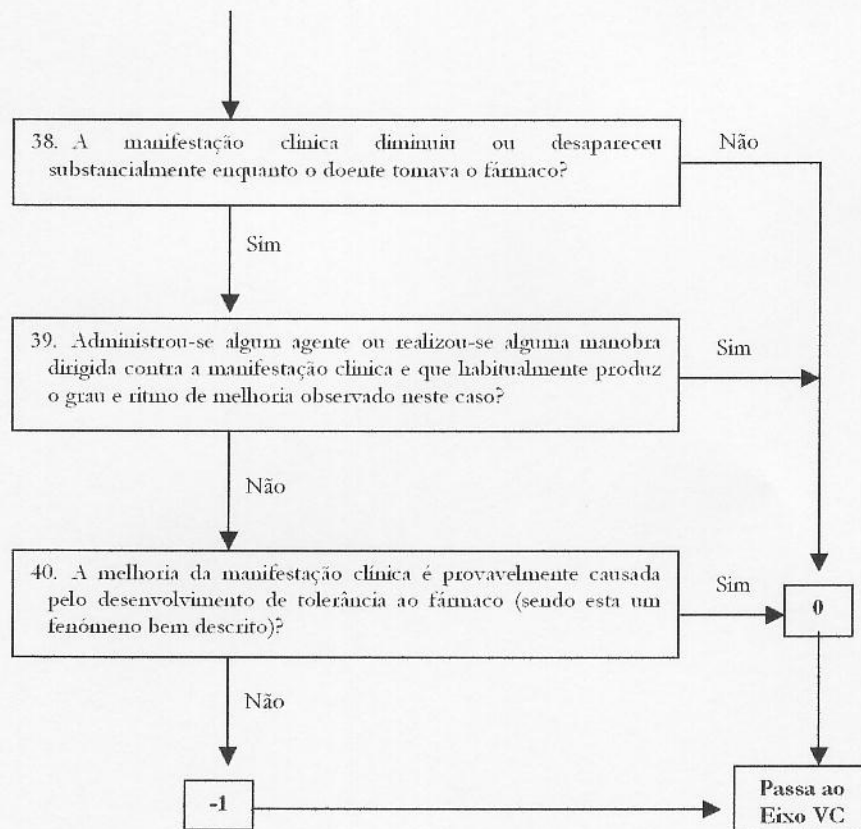


V - Suspensão do Fármaco

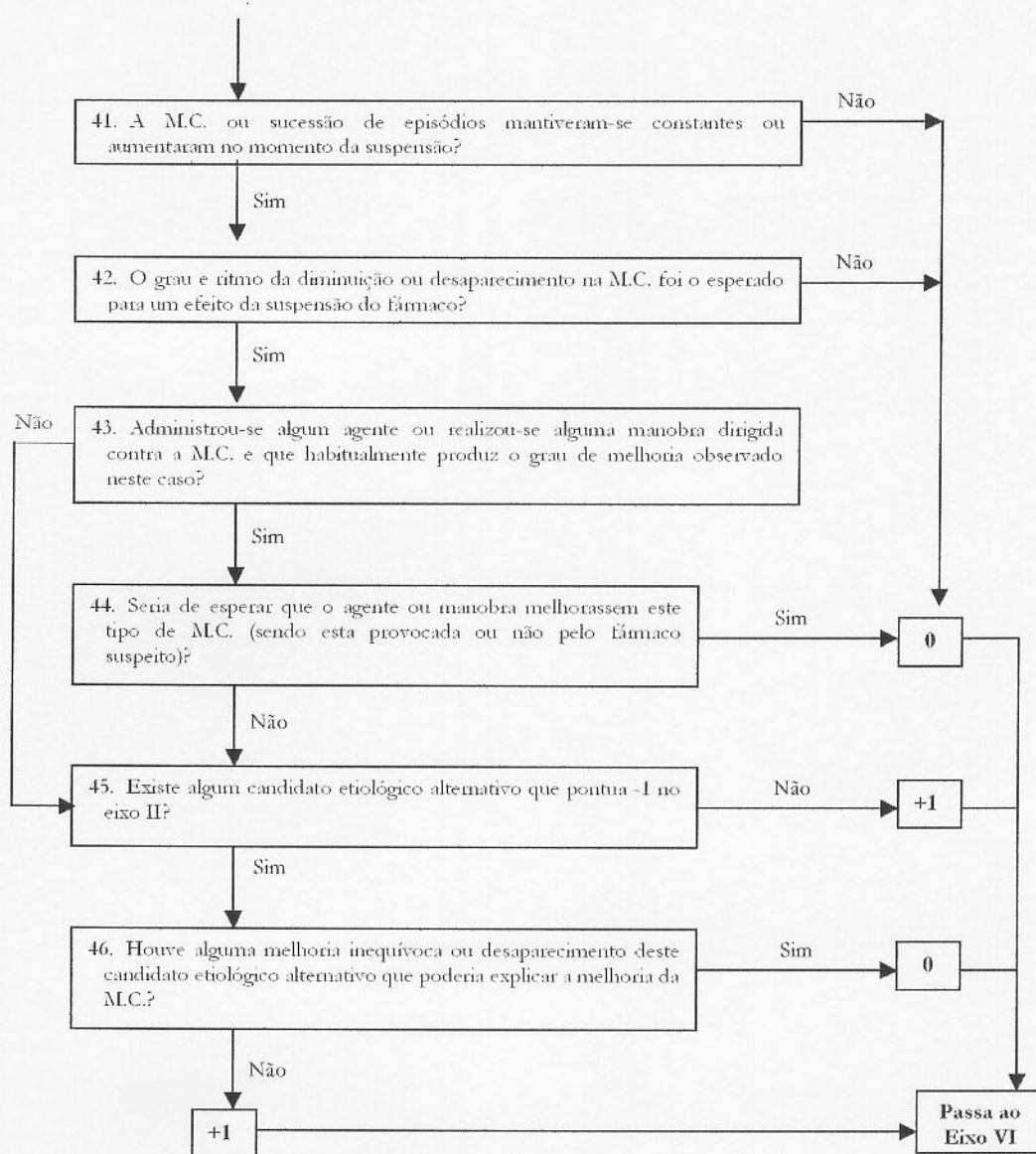
A) Casos Difíceis



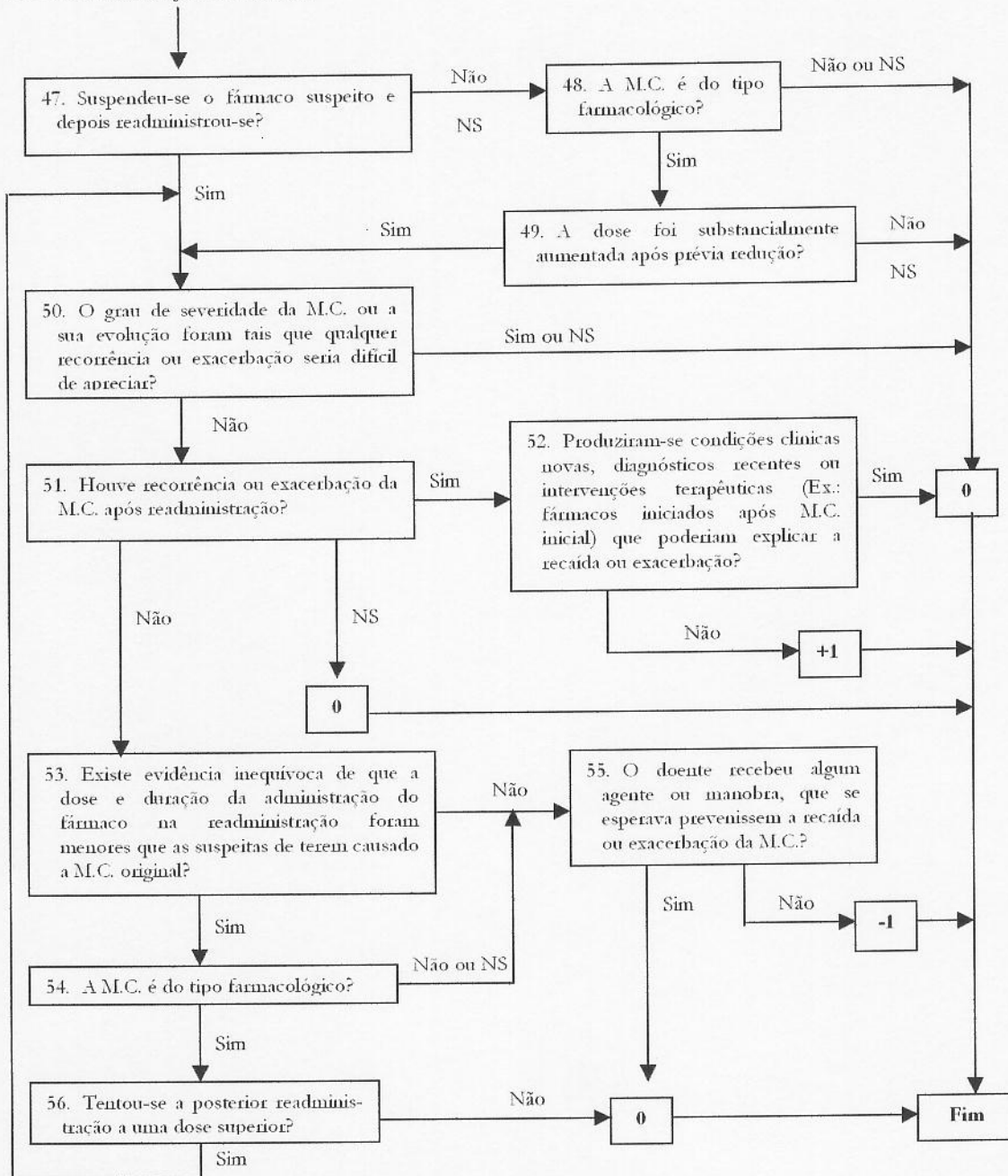
VB – Ausência de Suspensão do Tratamento



VC - Regressão com Suspensão do Tratamento



VI – Readministração do Fármaco



Pontuação: I ( ) + II ( ) + III ( ) + IV ( ) + V ( ) + VI ( ) = TOTAL ( )

As categorias de probabilidade são dadas por:

- +7, +6 à DEFINITIVA
- +5, +4 à PROVAVEL
- +3, +2, +1, 0 à POSSIVEL
- < 0 à IMPROVAVEL

**Tabela I – Estratégia para a pontuação**

	+1	0	-1
<b>EIXO I</b>	A MC é geralmente aceite como uma RA ao fármaco suspeito	A MC não é bem conhecida ou o fármaco é novo	A MC não foi anteriormente descrita como uma RA a um fármaco conhecido
<b>EIXO II</b>	(a) Não há um candidato alternativo adequado (+2) ou, (b) Caso contrário, exacerbação inexplicada ou recidiva da patologia subjacente (+1)	Existem candidatos alternativos mas não são adequados	Existe um candidato alternativo adequado
<b>EIXO III</b>	Sequência temporal esperada para uma RA por este fármaco	Sequência temporal equivocada difícil ou impossível de avaliar	Sequência temporal inconsistente para a associação fármaco-MC (-2)
<b>EIXO IV</b>	O nível plasmático ou outros dados proporcionam evidência de sobredosificação	Não se obtém o nível, é desconhecido ou equivocado	O nível é totalmente contrário á sobredosificação
<b>EIXO V</b>	(a) A MC melhora satisfatoriamente após suspensão ou (b) A natureza da MC impede a avaliação da suspensão	(a) A MC melhora mas o grau e ritmo são inadequados ou (b) A MC é tratada por uma manobra auxiliar	(a) A MC melhora sem suspensão, ou (b) Uma MC potencialmente reversível não melhora após suspensão
<b>EIXO VI</b>	Após readministração, a MC reaparece ou sofre exacerbação dum modo inequívoco	(a) Não se tenta a readministração, ou (b) A resposta está obscurecida por uma manobra auxiliar	Após readministração a MC não sofre recaída ou exacerbação

**Modificações:**

**Múltiplos fármacos** – Em caso de vários fármacos suspeitos de responsabilidade numa MC, cada um deve ser submetido ao algoritmo individualmente. O que recebe a pontuação mais elevada é a causa mais provável da MC observada. Para todos os outros a pontuação do eixo II passa automaticamente a -1, uma vez que o fármaco mais suspeito revela-se agora um bom candidato etiológico alternativo.

**Síndrome de abstinência** – Se a causa suspeita da MC é a suspensão de determinado fármaco (mais do que o seu efeito propriamente dito), a lógica permanece, fazendo-se a reinterpretação adequada de acordo com a correspondência:

Administração - *suspensão*.

Suspensão - *readministração*.

Readministração - *nova suspensão ou diminuição da dose*.

---

Interações – substituição dos termos:

I) - Fármaco – *Uma interação entre fármacos suspeitos.*

(se a interação suspeita é referida no PDR ou AHFS, consultar um bom livro de Farmacologia, artigo de revisão, monografia ou outro compendio de interações medicamentosas).

II) - Fármacos - *fármacos em suspeita interação* (no caso de estes terem sido iniciados simultaneamente)

· - *A adição do último dos fármacos em interação* (no caso dos fármacos terem sido iniciados a tempos diferentes).

VI) - Nível do Fármaco – *Nível do fármaco particular (dentro dos que se considera interagirem), que reflecte mais satisfatoriamente a manifestação da interação suspeita.*

V e VI) - Fármaco – *Qualquer dos fármacos em interação suspeitos.*

Revisão da evidência de notificações acumuladas, suspeitas de se tratarem de reacções adversas a um fármaco; ou fármaco suspeito pouco conhecido – Em I a MC não pode ser considerada extensamente conhecida e universalmente aceite como reacção adversa ao fármaco suspeito. O eixo I deve começar com a pontuação 0.



**KITAGUCHI**

(1983)

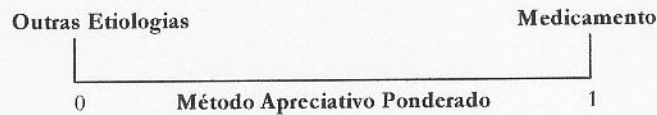
Questões	Respostas		
	Sim (B1)	Não sei (B2)	Não (B3)
A reacção segue uma sequência temporal razoável, após a administração do fármaco?(A1)	+2	0	-2
A reacção desaparece após a suspensão do fármaco?(A2)	+1	0	-1
A reacção é inexplicável pela doença concomitante?(A3)	+1	0	-1
A reacção é inexplicável pelos fármacos concomitantes e/ou outro tratamento(s) médico?(A4)	+1	0	-1
A reacção é bem conhecida ou explicável pela experiência médica anterior ou conhecimentos farmacológicos?(A5)	+1	0	0
A readministração ou teste de sensibilidade ao fármaco são positivas ou casos de overdose?(A6)	+4	0*	0

\*Inclui caso para o qual estes testes não são realizados.

Questões	A1	A2	A3	A4	A5	A6	
<b>Respostas</b>	S <sup>1</sup> =2 NS=0 N=-2	S=1 NS=0 N=-1	S=1 NS=0 N=-1	S=1 NS=0 N=-1	S=1 NS=0 N=0	S=4 NS=0 N=0	<b>Pontos</b>
			S	S	S		10
			S	S	NS		9
			S	NS	S		9
			S	NS	NS		8
			S	N	S		8
			S	N	NS		7
	S	S	NS	S	S	S	9
			NS	S	NS		8
			NS	NS	S		8
			NS	N	S		7
			N	S	S		8
			N	S	NS		7
<b>Definitiva</b>			N	NS	S		7
	S	S	S	S	S	NS	6
<b>Provável</b>					NS		5
			S	NS	NS		4
			S	N	S		4
			S	N	NS		3
			NS	S	NS		4
			NS	NS	S		4
	S	S	NS	N	S	NS	3
			NS	N	NS		2
			N	S	S		4
			N	S	NS		3
			N	NS	S		3
			N	NS	NS		2
<b>Possível</b>			N	N	S		2
<b>Desconhecido</b>	Mais de três itens desconhecidos em A1 a A5 e A6 desconhecido.						
<b>Remota</b>	Todas as outras combinações			1 a -5			

<sup>1</sup> S = Sim; NS = Não sei; N = Não

LAGIER E COLABORADORES  
MÉTODO APRECIATIVO PONDERADO  
(1982)



	0					1
Antes da administração						
Com a administração						
Com suspensão do tratamento						
Com readministração						
<b>Coincidências cronológicas (C.C.)</b>						
Especificidade clínica						
Especificidade paraclínica						
<b>Especificidade semiológica (S.S.)</b>						
Risco relativo de etiologias exógenas						
Risco relativo do terreno						
Risco relativo de conjugação de factores						
<b>Risco Relativo (R.R.)</b>						
<b>Informação útil</b>						
<b>Fiabilidade</b>						
<b>Imputação (Detecção, Presunção ou Afirmação)</b>						

Tem em conta a interdependência inevitável dos critérios, avaliando a imputabilidade duma suspeita de reacção adversa por comparação sistemática da responsabilidade do fármaco suspeito com a das causas alternativas, numa escala visual contínua e graduada de 0 a 1.

Distingue 3 tipos de imputação:

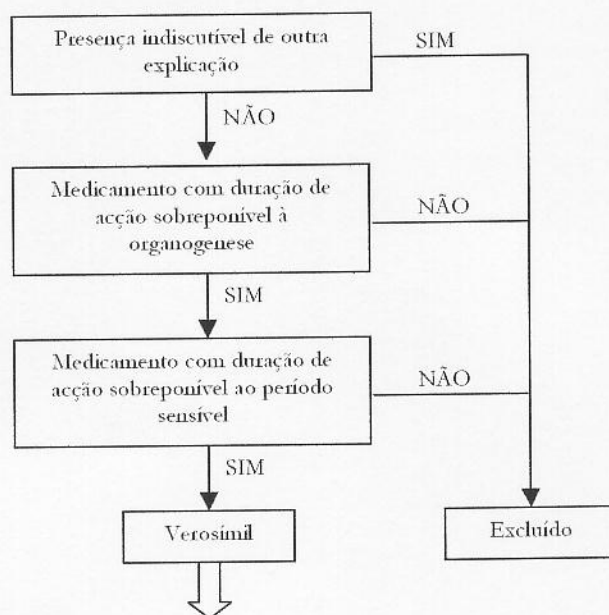
**Detecção** - sobre um caso isolado. Os critérios são apreciados independentemente dos medicamentos associados (não incluídos nas alternativas etiológicas).

**Presunção** - sobre um caso isolado. Os medicamentos associados são considerados etiologias possíveis).

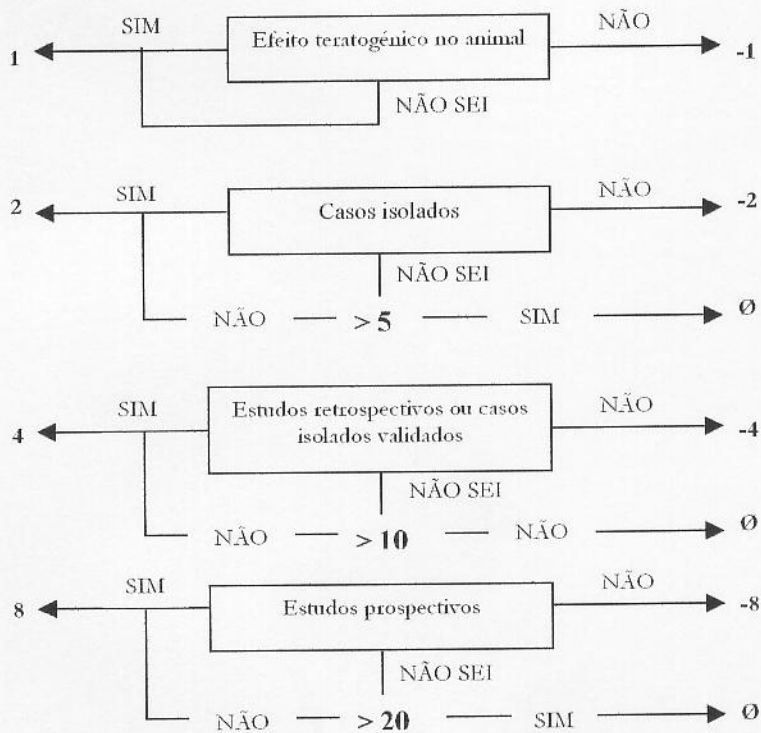
**Afirmação** - sobre casos acumulados.

**LOUPI E COLABORADORES**  
(MÉTODOS DE IMPUTAÇÃO DE UM EFEITO TERATOGÉNICO - 1986)

1. Imputabilidade crono-semiológica



2. Imputabilidade bibliográfica



**ORDENAÇÃO DA IMPUTABILIDADE DE -15 A +15**

**Maria V. e colaboradores**  
(Escala de diagnóstico de reacções hepáticas induzidas por fármacos - 1997)

<b>I. Relação temporal entre a toma do fármaco e o início do quadro clínico.</b>	
A. Intervalo de tempo entre a toma do fármaco e o início das primeiras manifestações clínicas ou laboratoriais	
4 dias a 8 semanas (ou menos de 4 dias em caso de re-exposição)	3
Menos de 4 dias ou mais de 8 semanas	1
B. Intervalo de tempo entre a suspensão do fármaco e o início das manifestações	
0 a 7 dias	3
8 a 15 dias	0
Mais do que 15 dias <sup>†</sup>	-3
C. Intervalo de tempo entre a suspensão do fármaco e a normalização dos valores laboratoriais <sup>#</sup>	
Menos de 6 meses (colestática ou padrão misto) ou 2 meses (hepatocelular)	3
Mais de 6 meses (colestática ou padrão misto) ou 2 meses (hepatocelular)	0
<b>II. Exclusão de alternativas etiológicas *</b>	
Hepatite vírica (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV)	
Doença alcoólica hepática	
Obstrução biliar	
Doença hepática prévia	
Outra (gravidez, hipotensão aguda)	
Completa exclusão	3
Exclusão parcial	0
Detectada possível causa alternativa	-1
Detectada provável causa alternativa	-3
<b>III. Manifestações extrahepáticas</b>	
Rash, febre, artralgia, eosinofilia (> 6%), citopenia	
4 ou mais	3
2 ou 3	2
1	1
Nenhum	0
<b>IV. Reexposição ao fármaco, acidental ou intencional</b>	
Teste de readministração positivo	3
Teste de readministração negativo ou ausente	0
<b>V. Publicação de casos de reacções hepáticas induzidas por fármacos associadas ao fármaco suspeito</b>	
Sim	2
Não (tempo de comercialização até 5 anos)	0
Não (tempo de comercialização superior a 5 anos)	-3

<sup>†</sup> Excepto casos de permanência prolongada do fármaco no organismo após suspensão (ex. Amiodarona).

<sup>#</sup> Normalização = decréscimo para valores inferiores a 2 X o limite máximo considerado normal.

<sup>‡</sup> Usar os critérios de exclusão considerados apropriados em cada caso.

Graus de probabilidade:

DEFINITIVA (>17);

PROVAVEL (14-17);

POSSIVEL (10-13);

DUVIDOSA (6-9);

EXCLUÍDA (<6).

NARANJO E COLABORADORES

(1981)

Escala de probabilidade

	SIM	NÃO	NÃO SEI	PONTOS
1. Existem <b>outras notificações</b> conclusivas sobre esta reacção?	+1	0	0	
2. O acontecimento adverso <b>manifestou-se</b> depois da <b>administração</b> do fármaco suspeito?	+2	-1	0	
3. A reacção adversa melhorou com <b>suspensão do fármaco</b> ou administração de um <b>antagonista específico</b> ?	+1	0	0	
4. A reacção adversa reapareceu com <b>readministração</b> do fármaco?	+2	-1	0	
5. Existem <b>causas alternativas</b> (diferentes do fármaco) capazes de provocar a reacção por si mesmas?	-1	+2	0	
6. A reacção adversa reapareceu com administração dum <b>placebo</b> ?	-1	+1	0	
7. Foi detectado fármaco no sangue (ou outros fluidos) em <b>concentrações tóxicas</b> ?	+1	0	0	
8. A reacção foi mais severa com aumento da <b>dose</b> e menos com a diminuição?	+1	0	0	
9. O doente apresentou uma <b>reacção semelhante</b> ao fármaco ou outros semelhantes em qualquer exposição anterior?	+1	0	0	
10. O acontecimento adverso foi confirmado por qualquer tipo de <b>evidência objectiva</b> ?	+1	0	0	
<b>PONTUAÇÃO TOTAL</b>				

No caso particular dum Síndrome de abstinência, os termos necessitam de modificação: administração corresponde à suspensão, a suspensão à readministração e a readministração à reinterrupção do fármaco.

Cada medicamento deve ser avaliado individualmente. A categoria de probabilidade obtida com base no somatório das pontuações compreende:

≥ 9 - DEFINITIVA

5 - 8 - PROVÁVEL

1 - 4 - POSSÍVEL

< 0 - DUVIDOSA

---

**AVALIAÇÃO DE CAUSALIDADE**  
(O.M.S. -1991)

**1 – Definitiva (Certa)**

Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal plausível e que não pode ser explicado por doenças concomitantes ou outros fármacos.

A resposta à suspensão do fármaco deve ser plausível clinicamente. O acontecimento deve ser convincente do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico, utilizando, se necessário, dados de reexposição.

**2 – Provável**

Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável, em que o nexo de causalidade com doenças concomitantes ou outros fármacos é pouco provável e em que a evolução após a suspensão do fármaco é aceitável, do ponto de vista clínico. A informação sobre o resultado de reexposição não é necessária para a atribuição deste grau de probabilidade.

**3 – Possível**

Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial que ocorre com uma relação temporal aceitável mas que pode também ser explicada por doenças concomitantes ou outros fármacos.

A informação sobre a evolução após a suspensão do fármaco pode não estar disponível ou ser inconclusiva.

**4 – Improvável**

Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial com uma relação temporal que torna improvável o nexo de causalidade com o fármaco e em que a associação com outros fármacos ou doenças concomitantes constitui uma explicação plausível.

**5 – Condicional / Não classificada**

Um acontecimento clínico ou alteração laboratorial notificado como uma reacção adversa mas em que é necessária informação adicional para uma avaliação de causalidade adequada ou em que o processo de avaliação ainda está em curso.

**6 – Não classificável**

Uma notificação que sugere uma reacção adversa mas em que não é possível fazer uma avaliação de causalidade porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser complementada ou confirmada.

**RUCAM**  
Roussel Uclaf Causality Assessment Method  
(1986)

Critérios	Pontuação
<b>1) Sequência temporal</b>	
Muito sugestiva	+3
Sugestiva	+2
Compatível	+1
Inconclusiva	0
Se incompatível ⇒ “ Não relacionado” Se a informação não está disponível ⇒	“ Insuficientemente documentado”
<b>2) Curso da reacção</b>	
Muito sugestiva	+3
Sugestiva	+2
Compatível	+1
Contra a relação com o fármaco	-2
Inconclusiva ou não disponível	0
<b>3) Factores de risco</b>	
Presença	+1 (a)
Ausência	0
<b>4) Fármacos concomitantes</b>	
Tempo de aparecimento incompatível	0
Tempo de aparecimento compatível mas reacção desconhecida	-1
Tempo de aparecimento compatível e reacção conhecida	-2
Relação provada neste caso	-3
Nenhuma informação ou não disponível	0
<b>5) Causas relacionadas não medicamentosas</b>	
Relação excluída	+2
Possível ou não investigada (b)	+1 a -2
Provável	-3
<b>6) Informação prévia do fármaco</b>	
Reacção desconhecida	0
Reacção publicada mas não descrita no RCM	+1
Reacção descrita nas características do produto	+2
<b>7) Resposta à readministração</b>	
Positiva	+3
Compatível	+1
Negativa	-2
Não disponível ou não interpretável	0
<b>ou concentração plasmática do fármaco, tóxica ou testes laboratoriais validados, com elevada especificidade, sensibilidade e previstos</b>	+3
Positivo	+3
Negativo	-3
Não disponível ou não interpretável	0
(a) um ponto adicional por cada factor de risco validado (b) dependendo da natureza da reacção	
<b>Total</b>	
<b>Classificação:</b>	
0 ≤ Excluída	
1-2 Improvável	
3-5 Possível	
6-8 Provável	
> 8 Muito provável	



**Dano hepatocelular agudo**  
Critérios cronológicos

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível		Inconclusiva	Incompatível	
Cronologia de aparecimento da reacção	Tratamento inicial		Do início da administração do fármaco. 5-90 dias	Do início da administração do fármaco < 5 dias ou >90 dias	Do fim da administração do fármaco* ≤ 15 dias		Em relação ao início da administração do fármaco.	Desde fim da administração do fármaco.
	Tratamento subsequente, com ou sem história prévia de lesão hepática aguda relacionada com o mesmo fármaco		Do início da administração do fármaco. 1-15 dias	Do início da administração do fármaco >15 dias			Fármaco tomado após o início da reacção	> 15 dias, excepto para fármacos de metabolização lenta
* ou desde o tempo em que o fármaco se supõe eliminado do organismo.								
		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Não sugestiva		
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco					Todas as situações		
	Após suspensão do fármaco		Diminuição da ALT* ≥50% do excesso sobre N** em 8 dias e sem elevação adicional da ALT em 30 dias.	Diminuição da ALT* ≥50% do excesso sobre N** em 30 dias.		Sem informação do curso dos testes hepáticos	Outras variações da ALT.	
* ALT = alanina aminotransferase; N** = limite superior do intervalo de valores normais.								

**Dano hepático misto ou colestático agudo**  
Critérios cronológicos

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível		Inconclusiva	Incompatível	
Cronologia de aparecimento da reacção	Tratamento inicial		Do início da administração do fármaco. 5-90 dias	Do início da administração do fármaco < 5 dias ou >90 dias	Do fim da administração do fármaco ≤ 30 dias		Em relação ao início da administração do fármaco.	Desde fim da administração do fármaco. > 30 dias
	Tratamento subsequente, com ou sem história prévia de lesão hepática aguda relacionada com o mesmo fármaco		Do início da administração do fármaco. 1-90 dias	Do início da administração do fármaco >90 dias			Fármaco tomado após o início da reacção	
		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Não sugestiva		
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco					Todas as situações		
	Após suspensão do fármaco		Diminuição da AP* ou TB** ≥50% do excesso sobre N em 6 meses	Diminuição da AP ou TB <50% do excesso sobre N em 6 meses.		Níveis AP ou TB estiverem ou aumentados, ou sem informação do curso dos testes hepáticos		
* AP = Fosfatase alcalina; TB** = Bilirrubina total								

**Neutropenia**  
Critérios cronológicos

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Incompatível	
Cronologia de aparecimento da reacção	Tratamento inicial			Do início da administração do fármaco. Qualquer intervalo durante toma do fármaco	Do fim da administração do fármaco. Ocorrência em 30 dias ou descoberta após 30 dias	Em relação ao início da administração do fármaco.	Desde fim da administração do fármaco.
	Tratamento subsequente, com ou sem história prévia de lesão relacionada com o mesmo fármaco		Do início da administração do fármaco. ≤ 7 dias	Do início da administração do fármaco >7 dias		Fármaco tomado após o início da reacção	Ocorrência após 30 dias
		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Não sugestiva	
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco			Continua diminuição na contagem de neutrófilos	Retorno da contagem de neutrófilos aos valores normais		
	Após suspensão do fármaco		Neutrófilos >1500 em 30 dias		Neutrófilos ≤ 1500 após 30 dias		

**Trombocitopenia**  
Critérios cronológicos

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Incompatível	
Cronologia de aparecimento da reacção	Tratamento inicial		Do início da administração do fármaco ≤ 1 mês	Do início da administração do fármaco. > 1 mês	Do fim da administração do fármaco. Ocorrência em 30 dias ou descoberta após 30 dias	Em relação ao início da administração do fármaco.	Desde fim da administração do fármaco.
	Tratamento subsequente, com ou sem história prévia de lesão relacionada com o mesmo fármaco	Do início da administração do fármaco. ≤ 7 dias	Do início da administração do fármaco. 8-30 dias			Fármaco tomado após o início da reacção	Ocorrência após 30 dias

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Não sugestiva
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco			Continua diminuição na contagem de plaquetas	Sem recuperação da trombocitopenia	
	Após suspensão do fármaco			Recuperação em 3 semanas (com ou sem corticosteróides)	Recuperação após 3 semanas (com ou sem corticosteróides)	Desaparecimento da trombocitopenia após 3 semanas

**Anemia Aplástica**  
Critérios cronológicos

		Compatível	Incompatível
Cronologia de aparecimento da reacção com a administração	Tratamento inicial	> 4 dias	Reacção ocorre antes do quarto dia de tratamento
	Tratamento subsequente	Todos os intervalos de tempo	Reacção ocorre antes do início da toma do fármaco
Cronologia de aparecimento da reacção com a suspensão da administração		≤ 120 dias	> 120 dias

		Compatível	Inconclusiva	Incompatível
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco		Sem alteração ou agravamento	Melhoria da pancitopenia ou bicitopenia
	Após suspensão do fármaco	Recuperação espontânea em 6 meses: neutrófilos > 1500 e plaquetas > 100 000	Sem alteração ou agravamento ou melhoria com terapêutica de suporte	

**Anemia Hemolítica aguda Autoimune**  
Critérios cronológicos

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Incompatível
Cronologia de aparecimento da reacção	Tratamento inicial			Do início da administração do fármaco. > 15 dias		Em relação ao início da administração do fármaco. Ocorrência da reacção anterior a 15 dias, excepto se presentes no soro anticorpos anti-fármaco.
	Tratamento subsequente, com ou sem história prévia de lesão relacionada com o mesmo fármaco	Do início da administração do fármaco. ≤ 1 dia				Desde fim da administração do fármaco. Primeiros sintomas após 1 dia.

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Não sugestiva
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco		Agravamento dos sinais clínicos ou anormalidades laboratoriais		Persistência das anormalidades laboratoriais ou sem informação do seu curso.	Melhoria das anormalidades laboratoriais
	Após suspensão do fármaco		Regresso das anormalidades laboratoriais em 15 dias		Sem informação do curso da reacção	Sem alteração ou agravamento das anormalidades laboratoriais após 15 dias.

**rupura vascular**  
Critérios cronológicos

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Incompatível	
Cronologia de aparecimento da reacção	Tratamento inicial	Do início da administração do fármaco. 7-21 dias		Do início da administração do fármaco. < 7 dias ou > 21 dias		Em relação ao início da administração do fármaco.	Após suspensão do fármaco* ≥ 21 dias
	Tratamento subsequente sem história prévia			Do início da administração do fármaco. Todos os intervalos de tempo		Fármaco administrado após início da reacção	
	Tratamento subsequente, com história prévia de lesão relacionada com o mesmo fármaco	Do início da administração do fármaco. ≤ 3 dias		Do início da administração do fármaco. > 3 dias			
* nenhum intervalo pode ser considerado incompatível se o fármaco e/ou os metabolitos permanecerem no organismo na altura em que reacção ocorre.							
		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Não sugestiva	
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco		Agravamento ou nova inflamação		Melhora ou curso desconhecido	Resolução completa	
	Após suspensão do fármaco*		Melhora das disordens viscerais ou cutâneas sem tratamento sintomático em 21 dias		Melhora devida a tratamento sintomático ou morte precoce ou curso desconhecido.	Nova inflamação ou alastramento das lesões	
* tendo em conta o tempo necessário para a sua eliminação do organismo.							

**Fototoxicidade induzida por fármacos**  
Critérios cronológicos

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Incompatível	
Cronologia de aparecimento da reacção				Do início da administração do fármaco. Todos os intervalos de tempo durante o tratamento		Em relação ao início da administração do fármaco. Fármaco administrado após início da reacção	Após suspensão do fármaco* Todos intervalos de tempo
* após o tempo necessário para fármaco ser eliminado do organismo							
		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Não sugestiva	
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco		Agravamento com exposição a UVA		Ausência de exposição a UVA	Melhoria sem exposição UVA	
	Após suspensão do fármaco*		Melhora com exposição a UVA		Melhora na ausência de exposição a UVA	Agravamento qualquer que seja a exposição a UVA	
* tendo em conta o tempo necessário para eliminação do organismo							

**Fotoalergia induzida por fármacos**  
Critérios cronológicos

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Incompatível	
Cronologia de aparecimento da reacção	Tratamento inicial			Do início da administração do fármaco. ≥ 5 dias		Em relação ao início da administração do fármaco. < 5 dias	Após suspensão do fármaco* ≥ 21 dias
	Tratamento subsequente sem história prévia			Do início da administração do fármaco. ≥ 3 horas		Em relação ao início da administração do fármaco < 3 horas	
	Tratamento subsequente, com história prévia de lesão relacionada com o mesmo fármaco	Do início da administração do fármaco. 3-72 horas		Do início da administração do fármaco. ≥ 3 dias			
* nenhum intervalo pode ser considerado incompatível se o fármaco e/ou os metabolitos permanecerem no organismo na altura em que reacção ocorre.							
		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Não sugestiva	
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco		Agravamento com exposição a UVA		Ausência de exposição UVA	Melhoria sem exposição UVA	
	Após suspensão do fármaco*		Melhora sem exposição UVA		Ausência de exposição UVA ou agravamento sem exposição UVA		
* tendo em conta o tempo necessário para a sua eliminação do organismo.							

**Insuficiência renal aguda**  
Critérios cronológicos

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível		Inconclusiva	Incompatível	
Cronologia de aparecimento da reacção	Tratamento inicial ou subsequente sem história prévia de lesão			Do início da administração do fármaco. Todos intervalos de tempo	Desde fim administração do fármaco* ≤ 2 dias		Em relação ao início da administração do fármaco. Fármaco administrado após início da reacção	Desde fim da administração do fármaco* > 2 dias
	Tratamento subsequente, com história prévia de insuficiência renal aguda relacionada com o mesmo fármaco		Do início da administração do fármaco ≤ 4 dias	Do início da administração do fármaco > 4 dias				
* ou desde tempo em que fármaco se supõe eliminado do organismo.								
		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva		Não sugestiva	
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco (dose inalterada)				Sem alteração ou agravamento		Melhoria da função renal	
	Após suspensão do fármaco ou diminuição da dose		Melhoria da função renal em 10 dias*		Sem alteração ou agravamento			
* o atraso pode ser maior para fármacos que se acumulam no córtex renal, como os aminoglicosídeos, especialmente nos idosos								

**Doença pulmonar intersticial**  
Critérios cronológicos

		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva	Incompatível		
Cronologia de aparecimento da reacção	Tratamento inicial			Do início da administração do fármaco. Todos os intervalos		Em relação ao início da administração do fármaco. Fármaco administrado após início da reacção.		
	Tratamento subsequente sem história prévia							
	Tratamento subsequente, com história prévia de lesão relacionada com o mesmo fármaco	Do início da administração do fármaco. ≤ 2 dias		Do início da administração do fármaco. > 2 dias				
		Muito sugestiva	Sugestiva	Compatível	Inconclusiva		Não sugestiva	
Curso da reacção	Sem suspensão do fármaco				Melhoria ou sem alteração ou agravamento		Melhoria duradoura em 2 dias (com tratamento sintomático não estereóide como diuréticos, antibióticos)	
	Após suspensão do fármaco*		Melhoria das alterações sem tratamento sintomático ≤ 3 meses		Melhoria com tratamento sintomático ou Melhoria > 3 meses ou sem melhoria			

**Factor 1: Evidência histórica (pontuação máxima 10)**

Referências prévias (notificações ou publicações)	Tipo de reação adversa		Não comercializado	Comercialização País de origem		
	Tipo A Mecanismo farmacológico	Tipo B Ocorrência conhecida com outros fármacos da mesma classe		<5 anos	>5 anos	
Sem referências ou "duvidosas"	Conhecido +2	Conhecido +1	5	A	3	1
	Hipótese não provada 0	Desconhecido -2		B	5	3
Apenas "possíveis" e "duvidosas"	Nenhuma hipótese -2		6	A	5	3
				B	6	5
Duas ou mais "prováveis" (se apenas uma, subtrair 1)			8	A	7	4
				B	8	6
Duas ou mais "quase certas" (se apenas uma, subtrair 1)	Conhecido +1		9	9		
	Hipótese não provada 0			9		
	Nenhuma hipótese -1			9		

Para outros fármacos usar as publicações:

Se na base de dados de UK ..... = Quase Certa;

Se na base de dados de USA ..... = Provável;

Se na publicação do Committee on Safety of Medicine ..... = Possível;

Se no Meyler's Side Effects of Drugs ..... = Provável – se há extensa informação pode mudar a avaliação para Quase Certa ou Possível.

**Factor 4: Readministração – se não realizada adicionar 5**

Sem resposta – dose e duração semelhantes às originais – sem outra alteração do tratamento. Ou mesma resposta com placebo.	-2
Se acontecimento é um rash – teste adesivo negativo	2
Redução original na dose e readministração iguala re-estabelecimento da dose original – sem resposta	3
Menor dose do que a original ou menor duração do tratamento – sem resposta (só tipo A).	4
Julgamento difícil devido a alterações nas doenças concomitantes – sem resposta. Ou readministração negativa – sem resposta. Ocorrência de tolerância conhecida.	5
Julgamento difícil devido a alterações nas doenças concomitantes – alguma resposta	6
Redução original na dose e readministração iguala re-estabelecimento da dose original – aumento do acontecimento.	7
Continuação de outros fármacos – resposta idêntica à readministração ou doente menciona retorno dos sintomas a cada dose (sem controlo com placebo)	8
Readministração com menor dose – alguma resposta mas diferente ou sem fármacos simultâneos. Readministração positiva (apenas sintomática -1).	9
Sem fármacos simultâneos, sem alteração do tratamento – resposta idêntica com a readministração. (se resposta no fim da readministração exactamente correcta para o fármaco envolvido +2) (se o acontecimento é apenas um conjunto de sintomas subjectivos e não há controlo com placebo -2) (se readministração duplamente positiva +5).	10

**Factor 5: Candidatos alternativos (doenças)**

Acontecimento diagnosticado ou tratado como uma doença de ocorrência natural (dependendo da força de evidência).	-2 a 0
Doente com história de acontecimento semelhante, sem envolvimento de um fármaco	0
Acontecimento típico de uma complicação comum de doença concomitante ou nova doença comum.	1
Acontecimento típico de uma complicação rara de doença concomitante ou nova doença rara.	2
Acontecimento possivelmente devido a complicação de doença concomitante ou nova doença.	3
Alterações em outros fármacos / tratamento / doença / circunstâncias podem ser a causa.	4
Informação insuficiente para o julgamento	5
Situação confundida por múltiplas terapêuticas / doenças mas que são uma causa pouco provável.	7
Sem alteração nos outros fármacos / tratamento / doenças / circunstâncias. Relação pouco provável com doença concomitante ou nova doença.	8
Sem fármacos simultâneos. Relação pouco provável com doença concomitante ou nova doença.	9
Sem fármacos simultâneos. Não conhecida com qualquer doença concomitante ou nova doença.	10

**Factor 6: Informação complementar – investigação adicional, laboratório, biópsia, autópsia- se não realizada ou não contributiva adicional 5**

Fortemente contra envolvimento do fármaco	<b>Interpolar quando necessário</b>
Sem qualquer utilidade	
Investigações fortemente a favor do envolvimento do fármaco	
Reacção unicamente no local de aplicação	Pontuação adicional +10
Doente sofreu reacção exactamente semelhante com fármaco prévio	Pontuação adicional +3

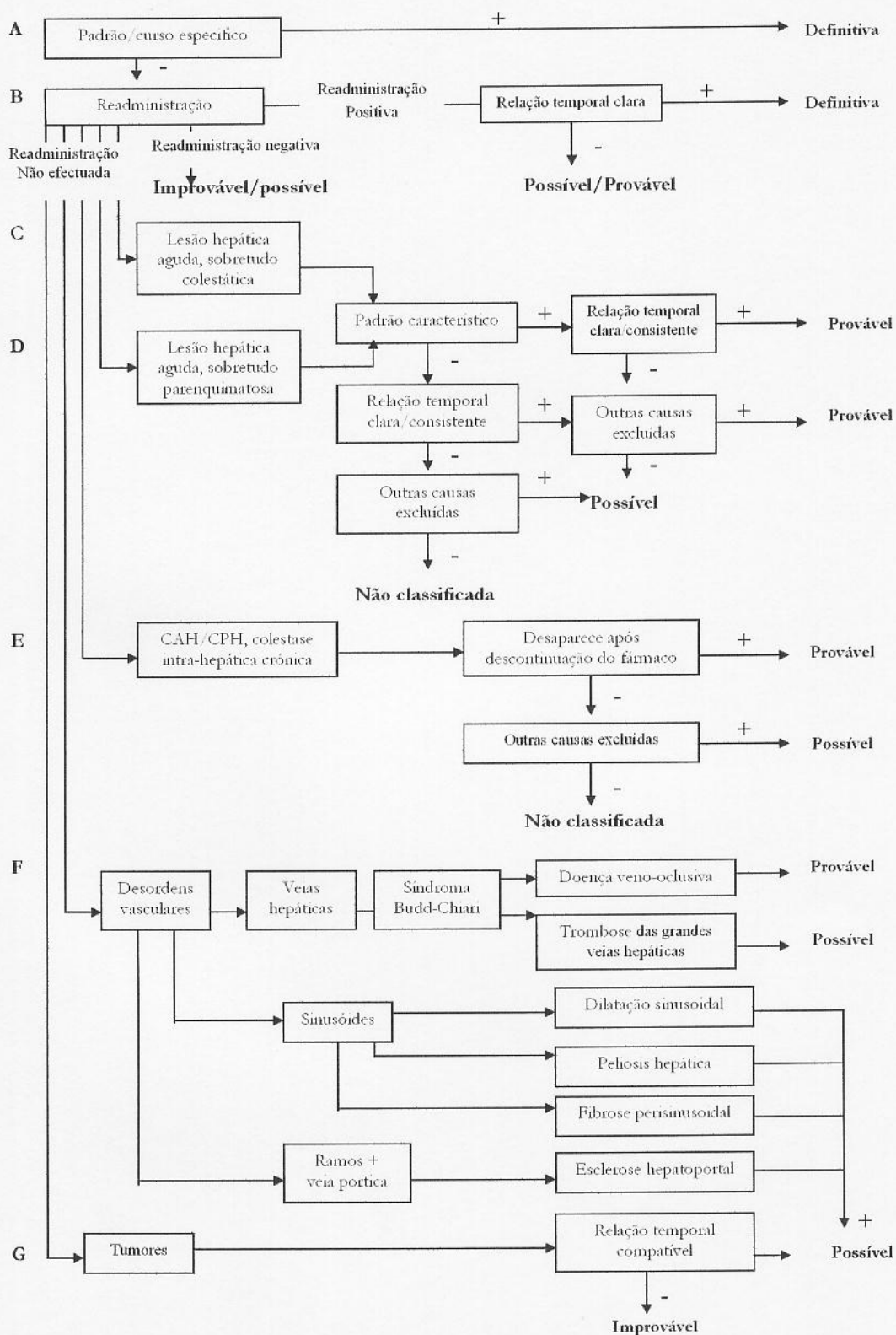
Duvidosa < 30  
Possível 30 – 36  
Provável 37 – 40  
Quase certa > 40

Se dois fármacos são ambos classificados como causas “prováveis” ou “quase certas” esse a pontuação de um excede em 2 ou mais a do outro, o de maior valor torna-se provável e o outro duvidoso.

Se a pontuação é igual ou difere em menos de 2 pontos, indica uma reacção provável/quase certa com dois possíveis candidatos.

Se dois fármacos são classificados como possíveis causas e a pontuação de um excede em mais de 4 pontos a do outro, o de maior valor permanece possível e o menor torna-se duvidoso.

**STRICKER**  
(ALGORITMO PARA LESÕES HEPÁTICAS -1989)



- Se dois ou mais fármacos são igualmente suspeitos, a relação causal para cada um é Possível.



**SISTEMA TAIWAN**  
(1996)

**1) Existe uma explicação biológica para o acontecimento adverso (patomecanismo conhecido)?**

Requerido julgamento científico. Um bom conhecimento do produto, literatura publicada relevante e notificações são requeridas para responder correctamente a esta questão. É importante uma resposta consistente quando são analisadas séries de casos (ex. hepatite) do mesmo acontecimento adverso.

Resposta	Pontuação	Comentário/exemplo
Sim	2,5	Um mecanismo biológico (farmacológico, fisiológico ou anatómico) é referido para o acontecimento adverso. Por exemplo um vasodilatador e, um diurético e hiponatremia, vacinas e dor no local injeção; respectivamente.
Não, mas hipótese	1,5	Mecanismo biológico para o acontecimento adverso não estabelecido, mas existe uma hipótese plausível (publicada). Por exemplo, reacções tipo B (idiossincráticas ou bizarras), na maioria dos casos, sem mecanismo claramente definido.
Não	1	Não referido mecanismo biológico científica ou clinicamente validado.

**2) Existe uma relação temporal entre o fármaco e o acontecimento adverso?**

O acontecimento adverso deve ocorrer após o tratamento com o fármaco suspeito. Se ocorre antes de este ter sido administrado, o caso deve ser considerado não avaliável e excluído de imputação adicional.

Se o caso está pouco documentado ou não validado, responder "Não". Por exemplo, se não existem datas para avaliar a relação temporal e não é fornecido o tempo de início.

Para uma notificação espontânea em que o notificador não especifica um parâmetro temporal, deve ser assumida uma associação fraca (pontuação=0).

Resposta	Pontuação	Comentário/exemplo
Sim, forte	2,5	Depende do acontecimento adverso. Por exemplo anafilaxia com vacina ocorre normalmente em 1 hora, mas hepatite com antibióticos pode tardar cerca de 6 semanas após o tratamento
Sim, plausível	1	O acontecimento adverso ocorre após o tratamento, mas no limite do período temporal para esse acontecimento. Por exemplo, Síndrome Guillain Barré devido a imunização não ocorre normalmente 1 a 2 dias após vacinação, mas seria igualmente improvável ocorrer mais do que três semanas após a injeção.
Fraca	0	O acontecimento adverso ocorre após o tratamento, mas fora do intervalo clinicamente aceite.
Não	-2	Tempo do acontecimento adverso não é consistente com o uso do produto suspeito.

### 3) O acontecimento adverso desapareceu com a suspensão ou redução da dose?

Esta questão não deve ser respondida se os factos e dados da suspensão não são claros (isto é, datas e doses conhecidas). A resposta deve ser consistente à resposta à pergunta equivalente ("A reacção desapareceu após suspensão do fármaco?") do formulário da CIOMS. Se não é especificado tratamento mas o doente foi admitido numa unidade de cuidados intensivos ou dependência semelhante, a resposta deve ser "Sim, mas com tratamento".

Resposta	Pontuação	Comentário/exemplo
Resolveu	3	Tratamento com fármaco suspeito foi descontinuado e o doente recuperou, sem tratamento do acontecimento adverso. Por exemplo, um doente com grande mal epilético que experimenta uma convulsão uma semana após iniciar uma fenotiazina, suspende o fármaco. O médico notifica que o doente não teve mais episódios num período de observação razoável (um mês neste caso).
Recuperação parcial ou não especificada	2	a) Tratamento com o fármaco suspeito foi suspenso e o doente recuperou parcialmente ou melhorou sem tratamento do acontecimento adverso. b) Métodos de tratamento do acontecimento adverso não especificados.
Sim, com tratamento	1	Tratamento com o fármaco suspeito foi descontinuado e o(s) acontecimento(s) adverso(s) resolveram após terapêutica apropriada.
Não, lesão orgânica descoberta	-2	O acontecimento adverso resolveu com suspensão do tratamento e foi descoberta outra razão capaz de causar o acontecimento.
Não	-1	O acontecimento não resolveu, apesar da descontinuação do tratamento com o fármaco suspeito. Por exemplo vômito intratável após suspensão de anti-emético.

### 4) A readministração é positiva?

Esta questão não deve ser respondida se os factos e dados da readministração não são claros (isto é, datas e doses conhecidas). A resposta deve ser consistente à resposta à pergunta equivalente ("A reacção reapareceu após reintrodução do fármaco?") do formulário da CIOMS.

Resposta	Pontuação	Comentário/exemplo
Sim	3	O doente foi tratado com o fármaco suspeito pela segunda vez (ou mais) e o mesmo acontecimento adverso recorreu com a reexposição. É possível que mais do que o mesmo acontecimento adverso, um acontecimento adverso relacionado possa ocorrer; exemplo no caso das reacções de hipersensibilidade. Por exemplo, se um doente recebeu um antibiótico e experimentou rash e na exposição seguinte teve uma reacção anafiláctica, deve ser classificada como uma readministração positiva.
Não, mas acontecimento tratado	2	Como anteriormente, mas com tratamento específico para prevenir o acontecimento adverso. Para continuar o exemplo, administração de anti-histamínico para prevenir uma reacção alérgica aguda.
Sim (mesma classe)	2	O doente experimentou uma readministração positiva com um fármaco da mesma classe, isto é, o doente foi tratado com um fármaco da mesma classe terapêutica e experimentou o mesmo acontecimento adverso ou semelhante.
Sim (mesma área terapêutica)	1,5	Como anteriormente, mas doente recebe um fármaco do mesmo grupo terapêutico. Por exemplo, um doente recebe um antibiótico beta-lactâmico e experimenta uma colite pseudomembranosa, e com uma cefalosporina ocorre o mesmo acontecimento adverso.
Não	-1	O doente foi tratado com o fármaco suspeito pela segunda vez ou mais e o acontecimento específico (ou acontecimento relevante) não recorreu.

### 5) O acontecimento já é conhecido e documentado?

O acontecimento em revisão deve ser claramente explicado. Se a descrição do acontecimento é pobre, a resposta deve ser "Não". Se a notificação é feita por um membro do público sem acesso a registos médicos ou se o caso é claramente descrito como um "possível síndrome XXX ou semelhante a YYY", sem quadro clínico claro, a resposta deve ser "Não". Por exemplo, o doente pode descrever o que se pensa ter sido um padrão de epilepsia, mas quando observado pelo médico, este considera poderem tratar-se de espasmos ou contracções.

Resposta	Pontuação	Comentário/exemplo
Sim, publicada/descrita	2,5	O acontecimento foi publicado na edição recente do Meyler's, Martindale, Compendio ABPI ou Formulário Nacional Britânico. Ou aparece na brochura do investigador/RCM, para produtos em revisão. Por exemplo, antibióticos e anafilaxia, SSRIs e náuseas ou vasodilatadores e rubor.
Sim, um/duas publicações	1,5	Uma ou duas publicações em qualquer jornal médico ou científico. Pode incluir notificações que deram entrada no sistema internacional de base de dados. Por exemplo, formulações pediátricas de antibióticos e descoloração dentária reversível.
Apenas casos espontâneos	1	Casos notificados por autoridades regulamentares ou outras fontes espontâneas.
Não	-1	Sem notificações do acontecimento na base de dados internacional.

### 6) Sabe-se que o acontecimento ocorre com doenças concomitantes?

Se não existe registo de doenças concomitantes que, na altura do acontecimento, pudessem ser uma causa possível deste, não responder à questão.

Resposta	Pontuação	Comentário/exemplo
Sim	0	O acontecimento adverso é conhecido por ocorrer como parte de doença concomitante ou como parte do quadro clínico típico ou como sinal ou sintoma secundário a essa doença.
Raramente	1,5	É possível que o acontecimento adverso ocorra como parte da doença concomitante, mas não é considerado uma característica patognomónica.
Não	2	Considera-se muito improvável que o acontecimento adverso notificado esteja associado a doença concomitante ou o doente não tem doença concomitante.

### 7) O acontecimento adverso é conhecido com fármacos concomitantes, com relação temporal?

Deve ser obtida informação adequada (i.e. datas) para qualquer medicação concomitante. Esta pode incluir terapia que:

- i) Foi dada antes do fármaco suspeito e continuada, ou descontinuada imediatamente antes do doente iniciar o fármaco suspeito.
- ii) Iniciada ao mesmo tempo que o fármaco suspeito e com uma associação temporal com o acontecimento adverso.

Esta questão não deve ser respondida se:

- a) Não existe terapêutica concomitante especificada.
- b) Não existe nenhuma nota para dizer que o doente não está a receber medicação concomitante.

Resposta	Pontuação	Comentário/exemplo
Sim	0	O acontecimento foi publicado na edição recente do Meyler's, Martindale, Compendio ABPI ou Formulário Nacional Britânico. Ou aparece na brochura do investigador/RCM, para produtos em revisão. É necessário existir pelo menos uma agente cujo risco relativo de reacção adversa é semelhante ao do produto em investigação e a associação temporal é igualmente plausível.
Raramente (>1 fármaco)	1	O acontecimento adverso foi descrito em literatura publicada, em associação com mais do que uma medicação concomitante com relação temporal. Alternativamente, o doente recebe tratamentos múltiplos concomitantes, com possível ou mesmo ténue associação com o acontecimento notificado.
Raramente (um fármaco)	1,5	O acontecimento adverso foi descrito em literatura publicada, em associação com uma medicação concomitante, com relação temporal.
Não	2	O acontecimento adverso não foi publicado na literatura (Meyler's, Martindale, Compendio ABPI ou Formulário Nacional Britânico ou informação de prescrição) com quaisquer dos fármacos concomitantes que recebeu.
Interação, publicada/descrita	2,5	O doente está a receber medicação concomitante que se sabe interagir com o fármaco em avaliação. A interação foi publicada na literatura (Meyler's, Martindale, Compendio ABPI ou Formulário Nacional Britânico ou informação de prescrição) ou na base de dados internacional.
Interação hipotética	1,5	O doente está a receber medicação concomitante, para a qual existe uma hipótese de interação com o fármaco suspeito.

#### 8) O doente possui alguma história médica relevante?

Se não existe história médica declarada não deve ser assumido que não existe história relevante.

Esta questão não deve ser respondida se:

- a) Não existe história médica notificada.
- b) Não está afirmado que não existe história médica relevante.

Resposta	Pontuação	Comentário/exemplo
Sim (significativa)	0	Está notificado que o doente possui história médica relevante que poderia ter originado o acontecimento adverso. Por exemplo, num doente a receber fenitoína e detectada uma hepatite. Contudo, o doente tem uma história conhecida de alcoolismo, pedra na vesícula, carcinoma do pâncreas ou hepatite infecciosa.
Sim (raramente causa Acontec. Adverso)	1	A história médica do doente é possivelmente um factor, mas o acontecimento adverso não é um sinal ou sintoma habitualmente observado com a doença.
Raramente	2	A história médica do doente é conhecida e o acontecimento adverso muito provavelmente não se deve a qualquer doença preexistente. Devem ser tidos cuidados especiais nos doentes com medicação de longo termo e história médica assumida. Por exemplo podem ser feitas suposições no caso de doente tratado com insulina (longo termo) que desenvolve um nefropatia, ou doente tratado com calcitonina que tem uma fractura da anca, mesmo se não está registada nenhuma razão para o uso destes fármacos.

A ponderação final é dada pelo somatório das pontuações, dividido pelo número de questões respondidas.

Provável (A) =  $\geq 2$

Possível (B) =  $\geq 1$  e  $\leq 1,99$

Não classificada (O) =  $\leq 0,99$

## VENULET (1986)

Questões referem-se ao fármaco suspeito ou ambos os fármacos em interacção	K	Y	N U
<b>I. História do presente efeito adverso</b>			
1. Foi excedida a dose ou duração do tratamento?		Y	N U
2. O fármaco foi administrado antes do acontecimento?		Y	N U
3. Recebeu terapêutica concomitante prévia?		Y	N U
4. Há reacção no ponto de aplicação? (inj., supp., sublingual e tópica)		Y	N U
5. O efeito adverso é produzido imediatamente após a administração do fármaco, de modo agudo? (aproximadamente 1 hora)		Y	N U
6. A suspensão foi positiva? (se reacção adversa reversível) (sem tratamento = K; com tratamento = Y)	K	Y	N U
7. A readministração do fármaco foi positiva?		Y	N U
8. Suspenderam-se os fármacos concomitantes ao mesmo tempo? (só se 3=Y)			
<b>II. História do efeito adverso no passado do doente</b>			
9. Sofreu o mesmo efeito adverso a este fármaco anteriormente?		Y	N U
10. Sofreu outro efeito adverso a este fármaco anteriormente?		Y	N U
11. Apresentou sintomas semelhantes no passado? (não relacionados com o tratamento)		Y	N U
12. Sofreu anteriormente um efeito adverso semelhante por outros fármacos?		Y	N U
<b>III. Experiência do monitor</b>			
13. O intervalo fármaco/ efeito adverso é compatível com o acontecimento? (típico = K; compatível = Y; incompatível = N)	K	Y	N U
14. É um efeito adverso de ocorrência espontânea rara? (apenas Y ou N)		Y	N U
15. São conhecidos efeitos adversos semelhantes com doença tratada ou doenças concomitantes?		Y	N U
16. A ocorrência do efeito adverso é favorecida pela doença tratada ou por doenças concomitantes?		Y	N U
17. É favorecida por terapêuticas não medicamentosas?		Y	N U
18. É favorecida por outros factores (hábitos, comportamento, etc)?		Y	N U
19. E.A. é conhecido com o fármaco suspeito? (apenas K, Y, N) (conhecido=K; suspeito=Y)	K	Y	N U
20. E.A. pode ser explicado pelas propriedades biológicas do fármaco suspeito? (só se 19=N)		Y	N U
21. E.A. pode ser conhecido com fármacos farmacologicamente semelhantes? (só se 19=N)		Y	N U
22. E.A. conhecido com terapia concomitante ou precedente? (só se 3=Y; se bem conhecido=K)	K	Y	N U
23. Pode tratar-se de uma interacção medicamentosa? (só se 3=Y)		Y	N U
<b>Categoria de reacção adversa (assinalar pelo menos uma)</b>			
A <input type="checkbox"/> Dose- D <input type="checkbox"/> Dose-relacionado G <input type="checkbox"/> Irreversível relacionado			
B <input type="checkbox"/> Dose E <input type="checkbox"/> Intenção H <input type="checkbox"/> Síndrome não relacionado abstinência			
C <input type="checkbox"/> Alergia F <input type="checkbox"/> Fármaco-dependência I <input type="checkbox"/> Malformação fetal Tipo 1			
Z <input type="checkbox"/> Não classificada			
Informação insuficiente para imputação <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/>			
Causalidade: Não relacionada com o fármaco suspeito <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/>			
Duvidosa <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/>			
0 _____			
Pontuação total _____			
100			

Não Relacionada com o fármaco..... ≤ -30  
 Improvável..... -25 ≤ e ≤ 0  
 Possível..... 5 ≤ e ≤ 35  
 Provável..... 40 ≤ e ≤ 65  
 Definitiva..... ≥ 70

	A ou E ou Z			B			C			D, D+A,			D+B			D+C		
	k	y	n	k	y	n	k	y	n	k	y	n	k	y	n	k	y	n
História do presente efeito adverso																		
1) Foi excedida a dose ou duração do tratamento?		10	cont	cont	cont		cont	cont		cont	cont		cont	cont		cont	cont	
2) O fármaco foi administrado antes do acontecimento?		cont	n.rel	cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel	
3) Recebeu terapêutica concomitante prévia?		-5	5	-5	5		-5	5		-5	5		-5	5		-5	5	
4) Há reacção no ponto de aplicação?										35			35			35		
5) O efeito adverso imediatamente após a administração do fármaco?		30		30			30			30			30			30		
6) A suspensão foi positiva?	20	10	-15	20	10	-15				20	10	-15	20	10	-15			
7) A readministração do fármaco foi positiva?		30	-25	30	-25		30	-25		30	-25		30	-25		30	-25	
8) Suspendem-se fármacos concomitantes ao mesmo tempo?																		
6,7=Y		-5	5	-5	5		-5	5		-5	5		-5	5		-5	5	
6,7=N		5	-5	5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
II. História do efeito adverso no passado do doente																		
9) Sofreu o mesmo efeito adverso a este fármaco anteriormente?		15	-10	15	-5		15			15	-10		15	-5		15		
10) Sofreu outro efeito adverso a este fármaco anteriormente?		10	-5	10			10			10	-5		10			10		
11) Apresentou sintomas semelhantes no passado?		-10	5	5			5											
12) Sofreu anteriormente um efeito adverso semelhante por outros fármacos?		5		5			5			5			5			5		
III. Experiência do monitor																		
13) O intervalo fármaco/ efeito adverso é compatível com o acontecimento?	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	
14) É um efeito adverso de ocorrência espontânea rara?		5	-5	5	-5		5	-5										
15) São conhecidos efeitos adversos semelhantes com doença tratada ou doenças concomitantes?		-5	5	-5	5					-5			-5					
16) A ocorrência do efeito adverso é favorecida pela doença tratada ou por doenças concomitantes?		-5	5	-5	5					-5			-5					
17) É favorecida por terapêuticas não medicamentosas?		-5		-5			-5			-5			-5			-5		
18) É favorecida por outros factores?		-5		-5			-5			-5			-5			-5		
19) E.A. é conhecido com o fármaco suspeito?	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5
20) E.A. pode ser explicado pelas propriedades biológicas do fármaco suspeito?		5	-5	5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
21) E.A. pode conhecido com fármacos farmacologicamente semelhantes?		5	-5	5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
22) E.A. conhecido com terapia concomitante ou precedente?	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5
23) Pode tratar-se de uma interação medicamentosa?		5		5			5			5			5			5		

Cont - apesar da resposta, continuar imputação; n.rel - se resposta é não, reacção considerada "não relacionada".

K-conhecido; Y- sim; N - não

A - Dose-relacionado B- Não dose-relacionado C - Alérgica Tipo I D - Reacção local aplicação

E- Interação F - Fármaco-dependência G - irreversível

H - Síndrome de abstinência I - Malformação fetal Z - Não classificada

	F ou H			G, G+A, G+Z			G+B			G+B			I		
	k	y	n	k	y	n	k	y	n	k	y	n	k	y	n
I. História do presente efeito adverso															
1) Foi excedida a dose ou duração do tratamento?	10	cont		10	cont		cont	cont		cont	cont		10	cont	
2) O fármaco foi administrado antes do acontecimento?		cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel		cont	n.rel
3) Recebeu terapêutica concomitante prévia?	-5	5		-5	5		-5	5		-5	5		-5	5	
4) Há reação no ponto de aplicação?											35				
5) O efeito adverso imediatamente após a administração do fármaco?	30			30			30			30					
6) A suspensão foi positiva?	20	10	-15												
7) A readministração do fármaco foi positiva?	30	-25		30	-25		30	-25		30	-25				
8) Suspenderam-se fármacos concomitantes ao mesmo tempo?															
6,7=Y	-5	5		-5	5		-5	5		-5	5		-5	5	
6,7=N	5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
II. História do efeito adverso no passado do doente															
9) Sofreu o mesmo efeito adverso a este fármaco anteriormente?	15	-10		15	-10		15	-5		15	-5		15	-10	
10) Sofreu outro efeito adverso a este fármaco anteriormente?	10	-5		10	-5		10			10			10	-5	
11) Apresentou sintomas semelhantes no passado?		5		-10	5		5			5			-10		
12) Sofreu anteriormente um efeito adverso semelhante por outros fármacos?	5			5			5			5			5		
III. Experiência do monitor															
13) O intervalo fármaco/ efeito adverso é compatível com o acontecimento?	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel	10	5	n.rel
14) É um efeito adverso de ocorrência espontânea rara?				5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
15) São conhecidos efeitos adversos semelhantes com doença tratada ou doenças concomitantes?				-5	5		5			5			-5	5	
16) A ocorrência do efeito adverso é favorecida pela doença tratada ou por doenças concomitantes?	-5	5		-5	5		5			5			-5	5	
17) É favorecida por terapêuticas não medicamentosas?				-5			-5			-5			-5		
18) É favorecida por outros factores?	-5			-5			-5			-5			-5	5	
19) E.A. é conhecido com o fármaco suspeito?	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5	10	5	-5
20) E.A. pode ser explicado pelas propriedades biológicas do fármaco suspeito?	5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
21) E.A. pode ser conhecido com fármacos farmacologicamente semelhantes?	5	-5		5	-5		5	-5		5	-5		5	-5	
22) E.A. conhecido com terapia concomitante ou precedente?	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5	-10	-5	5
23) Pode tratar-se de uma interação medicamentosa?	5			5			5			5			5		

Cont – apesar da resposta, continuar imputação; n.rel – se resposta é não, reação considerada “não relacionada”.

K-conhecido; Y- sim; N – não

A – Dose-relacionado B- Não dose-relacionado C – Alérgica Tipo I D – Reação local aplicação

E- Interação F – Fármaco-dependência G – irreversível

H – Síndrome de abstinência I – Malformação fetal Z – Não classificada

**WEBER**  
(1980)

Questões	Sim	Não
1) A relação temporal é correcta? (significa: a exposição precedeu a reacção e esta ocorreu com um intervalo de tempo clinicamente razoável?)	Questão 2	C
2) Foi feita a readministração?	Questão 3	Questão 4
3) A reacção recorreu?	A (Def.)	C
4) As descobertas clinicas foram plausíveis, compatíveis com o padrão conhecido da reacção adversa (se existe um) e/ou com aspectos farmacológicos ou toxicológicos relevantes?	Questão 5	C
5) Foi administrado outro fármaco concomitantemente, que pode ter sido responsável pelos sintomas?	B	Questão 6
6) Pode a doença em tratamento explicar os sintomas por si só?	B	Questão 7
7) O fármaco foi suspenso?	Questão 8	Questão 8
8) A reacção continuou?	Questão 9	Questão 10
9) Pode a reacção uma vez iniciada, auto-perpetuar-se, mesmo na ausência do possível fármaco causador?	A	C
10) Pode a reacção, mesmo se fármaco-relacionada, ter regredido, apesar da continuação do fármaco?	A	C

**Definições:**

A – “Provável”, com “Definitiva” num caso.

B – “Possível”.

C – “Duvidosa” ou “Definitivamente não relacionado”.



---

**WIHOLM**

(1984)

Critérios considerados na avaliação da relação causa-efeito das RAMs, na Suécia:

1. Relação temporal entre a administração do fármaco e o acontecimento adverso.
2. Padrão de resposta conhecido ou extensão lógica do efeito farmacológico?
3. Qualidade da descrição dos sintomas e informação dos sinais em testes laboratoriais relevantes.
4. Dose dependência dos sinais e sintomas: diminuem com diminuição da dose ou interrupção do tratamento.
5. O acontecimento reaparece com a readministração do fármaco em doses comparáveis?
6. Pode o acontecimento ser explicado pelo estado clínico do doente, doença concomitante ou terapia não medicamentosa?
7. Pode o acontecimento ser explicado pelos efeitos de outra terapia concomitante ou prévia?

Classificação (sem estratégia definida) em P (provável ou possível) ou N (improvável ou não classificável).