

Inês Ribeiro-Vaz^IMaria Teresa Herdeiro^{II}Jorge Polónia^IAdolfo Figueiras^{III}

Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal*

Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar os resultados de intervenção para melhoria da quantidade e relevância das notificações de reacções adversas a medicamentos.

MÉTODOS: Foi implementado um estudo controlado aleatorizado, por agrupamentos em farmacêuticos a exercer actividade profissional na região norte de Portugal, em 2007. Após aleatorização, 364 indivíduos foram alocados ao grupo de intervenção (261 na intervenção telefónica e 103 nos workshops); o grupo de controlo foi constituído por 1.103 farmacêuticos. Na intervenção educativa foram abordados a problemática das reacções adversas a medicamentos, o impacto na saúde pública e a notificação espontânea. Quanto à relevância, as reacções adversas foram classificadas em graves e inesperadas. A análise estatística foi efectuada com base no princípio *intention-to-treat*; aplicaram-se modelos lineares generalizados mistos, utilizando o método *penalized quasi-likelihood*. Os farmacêuticos estudados foram seguidos durante um período de 20 meses.

RESULTADOS: A intervenção aumentou três vezes a taxa de notificação espontânea das reacções adversas (RR = 3,22; IC 95%: 1,33; 7,80) relativamente ao grupo de controlo. Houve incremento da relevância das notificações com aumento das reacções adversas graves em cerca de quatro vezes (RR = 3,87; IC 95%: 1,29;11,61) e inesperadas em cinco vezes (RR = 5,02; IC 95%: 1,33;18,93), relativamente ao grupo de controlo.

CONCLUSÕES: As intervenções educativas aumentam significativamente, por até quatro meses, a quantidade e a relevância das notificações espontâneas de reacções adversas a medicamentos por parte dos farmacêuticos da região norte de Portugal.

DESCRITORES: Preparações Farmacêuticas, efeitos adversos. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. Toxicidade de Drogas, prevenção & controle. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. Estudos de Intervenção. Educação em Saúde. Vigilância Sanitária.

^I Unidade de Farmacovigilância do Norte. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto, Portugal

^{II} Instituto Politécnico de Saúde do Norte. Cooperativa de Ensino Superior, Politécnico e Universitário. Gandra (Paredes), Portugal

^{III} Universidade de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, Galizia, España

Correspondência | Correspondence:

Inês Ribeiro Vaz
Unidade de Farmacovigilância do Norte
Faculdade de Medicina
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto, Portugal
E-mail: inesvaz@med.up.pt

* Artigo redigido no idioma português de Portugal.

Recebido: 10/11/2009
Aprovado: 27/7/2010

Artigo disponível em português e inglês em:
www.scielo.br/rsp

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the results of an intervention to improve the number and relevance of reports of adverse drug reactions.

METHODS: A cluster-randomized controlled trial was conducted with pharmacists working in Northern Portugal, in 2007. After randomization, 364 individuals were placed into the intervention group (261 in telephone interviews and 103 in workshops), while the control group was comprised of 1,103 pharmacists. The following were approached in the educational intervention: the problem of adverse drug reaction, the impact on public health and spontaneous reporting. With regard to relevance, adverse reactions were classified into severe and unexpected. Statistical analysis was performed, based on the intention-to-treat principle; generalized linear mixed models were applied, using the penalized quasi-likelihood method. The pharmacists studied were followed during a period of 20 months.

RESULTS: The intervention increased the rate of spontaneous reporting of adverse reactions three times (RR = 3.22; 95% CI 1.33;7.80), when compared to the control group. The relevance of reporting rose, with an increase in severe adverse reactions by approximately four times (RR = 3.87; 95% CI 1.29;11.61) and in unexpected adverse reactions by five times (RR = 5.02; 95% CI 1.33;18.93), compared to the control group.

CONCLUSIONS: During a period of up to four months, educational interventions significantly increased the number and relevance of spontaneous reporting of adverse drug reactions by pharmacists in Northern Portugal.

DESCRIPTORS: Pharmaceutical Preparations, adverse effects. Adverse Drug Reaction Reporting Systems. Drug Toxicity, prevention & control. Adverse Drug Reaction Reporting Systems. Intervention Studies. Health Education. Health Surveillance.

INTRODUÇÃO

As reacções adversas a medicamentos (RAM) são um problema de saúde pública mundialmente reconhecido e uma importante causa de morte e de internamentos hospitalares nos países desenvolvidos, representando cerca de 6,5% do total das hospitalizações.^{3,13,15}

Com efeito, na fase pré-comercialização, torna-se difícil detectar grande parte das reacções adversas, nomeadamente as raras e as que se manifestam a longo prazo. Estima-se que uma grande parte das reacções adversas graves seja detectada após a aprovação de comercialização.¹²

Torna-se, então, fundamental levar a cabo uma atitude de vigilância constante ao medicamento após a sua colocação no mercado, por meio de actividades de farmacovigilância. Assim como nos demais países europeus, o Sistema Português de Farmacovigilância de todos os medicamentos comercializados, inclusive as vacinas, assenta sobretudo na notificação espontânea (voluntária) de suspeitas de RAM, efectuada pelos profissionais de saúde.

A notificação espontânea é considerada cientificamente pouco robusta em relação a outros métodos de vigilância pós-comercialização, a saber: a monitorização de prescrição-evento, estudos de coortes ou de caso-controlo e ensaios clínicos controlados aleatorizados. Contudo, a notificação espontânea de RAM é eficaz em termos de geração de um sinal de segurança, uma vez que cada notificação constitui uma fonte de informação do risco dos medicamentos comercializados.

A grande limitação da notificação espontânea de RAM decorre de sua sub-notificação. Em contraste com as metas propostas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), de 250 notificações/milhão de habitantes,^a em Portugal esta relação era, em 2008, de 175 notificações/milhão de habitantes. Portanto, a informação de RAM é escassa e não representa a realidade dos eventos adversos que decorrem da utilização dos medicamentos. Este não é um problema exclusivamente português e diversos estudos sugerem que menos de 10% das RAM sejam notificadas às autoridades reguladoras.^{14,17}

^a Ministério da Saúde. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Farmacovigilância em Portugal. Lisboa; 2004.

Este problema persiste mesmo com a actividade regular de formação/sensibilização que as unidades regionais de farmacovigilância (a exemplo da Unidade de Farmacovigilância do Norte – UFN) efectuam com profissionais de saúde, abordando o tema da farmacovigilância e da notificação espontânea de RAM.

Com base nos resultados de um estudo realizado anteriormente^{8,9} foi delineado em 2007, por meio de intervenções educativas, um programa para farmacêuticos da região Norte de Portugal. O objectivo do programa foi combater a tendência de sub-notificação, aumentando a quantidade e a relevância da informação de segurança dos medicamentos disponibilizada à autoridade reguladora.

Tendo por base as razões propostas por Inman¹¹ para a sub-notificação de RAM (Inman's *seven deadly sins*), concluímos que, entre os farmacêuticos, os principais obstáculos à notificação de RAM são:

- *complacency* – as RAM realmente graves estão bem documentadas quando da comercialização do medicamento;
- *ignorance* – apenas notifico as RAM graves e as inesperadas; e
- *diffidence* – só notificaria uma RAM se tivesse a certeza que ela estava relacionada com um determinado medicamento.

As intervenções educativas foram delineadas com base nessas atitudes dos profissionais de saúde face à notificação espontânea de RAM, identificadas por Herdeiro et al.^{7,8} e realizadas por meio de entrevistas por telefone e de workshops. O objectivo do presente estudo foi avaliar os resultados de intervenção educativa, para melhoria da quantidade e relevância das notificações de reacções adversas a medicamentos.

MÉTODOS

Foi efectuado estudo controlado aleatorizado por agrupamentos com farmacêuticos da região Norte de Portugal, em 2007. O grupo de controlo foi criado com o objectivo de eliminar potenciais fontes de viés oriundas de variações sazonais ou ainda de campanhas de vacinação que poderiam provocar um aumento anormal do número de notificações espontâneas de RAM.

A amostra foi constituída por 1.467 farmacêuticos, de entre os quais 92% exerciam actividade em farmácia de oficina e 8% eram farmacêuticos hospitalares. A amostra era ainda caracterizada por ser maioritariamente feminina (79% de mulheres).

A população-alvo foi constituída por todos os farmacêuticos comunitários e hospitalares a exercer actividade na área da Administração Regional de Saúde do Norte

(ARS-Norte). Para tanto, foi consultada a base de dados disponibilizada pela Associação Nacional das Farmácias e Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares, de 2002. De acordo com essa base, havia informações de um total de 1.446 farmacêuticos, pertencentes aos 15 agrupamentos espaciais que serviram de unidade de aleatorização. No decorrer do estudo, foram feitas correcções à base de dados inicial, excluindo os inactivos e os que faleceram (84), e incluindo os que iniciaram actividade (105), totalizando 1.467 farmacêuticos. Foi ainda feita a correcção para os que haviam transitado do grupo de controlo para o de intervenção e vice-versa.

Foram excluídos os profissionais que estivessem a exercer actividade: exclusivamente no ensino, áreas administrativas, indústria farmacêutica e companhias de distribuição farmacêutica; na unidade de farmacovigilância do norte; em hospitais especializados; e em serviços clínicos específicos, tais como centros de genética médica ou de histocompatibilidade.

Para eliminar a contaminação cruzada entre os grupos de controlo e intervenção, a unidade de aleatorização foi constituída por agrupamentos espaciais geográficos. Cada agrupamento espacial foi constituído pelos farmacêuticos a exercer actividade num hospital de referência e nas farmácias comunitárias da sua área de influência.

O estudo foi desenhado antes da reorganização do modelo hospitalar português, com criação de centros hospitalares, iniciada em 2007. Desta forma, os agrupamentos têm por base os hospitais individualizados, e não agregados em centros hospitalares. Tais agrupamentos foram criados com base nas cinco sub-regiões de saúde adstritas à ARS-Norte e com o menor tamanho possível, de forma a minimizar a contaminação entre as farmácias comunitárias e os hospitais. A partir dos 25 hospitais existentes na área de estudo, cinco foram excluídos por serem especializados, podendo constituir um factor de contaminação, já que a sua zona de influência se estende a toda a região Norte. Dos restantes 20 hospitais, cinco foram agrupados por estarem geograficamente muito próximos uns dos outros ou serem muito pequenos, resultando em 15 agrupamentos.

Diferentemente da maioria dos estudos que formam grupos de controlo e intervenção na razão de 1:1, no presente estudo, por razões económicas, optamos por incluir menos agrupamentos no grupo de intervenção do que no grupo de controlo, obtendo-se uma aleatorização desigual, na razão de, aproximadamente, 1:3.¹⁹

Os 15 agrupamentos foram, então, distribuídos aleatoriamente para formar um grupo de intervenção (quatro agrupamentos) e um grupo de controlo (11 agrupamentos). O grupo de intervenção foi depois dividido em dois sub-grupos, de acordo com a intervenção efectuada: abordagem telefónica e abordagem por

workshop. Os profissionais de saúde pertencentes aos 11 agrupamentos do grupo de controlo não receberam qualquer das intervenções citadas anteriormente.

Intervenção por Workshop

As intervenções foram efectuadas entre 29 de Maio e 26 de Junho de 2007, nas regiões de Vila Real, Macedo de Cavaleiros e Mirandela, às quais assistiram 48 (52%) farmacêuticos. Cada sessão durou cerca de uma hora, tendo sido feita uma breve introdução acerca da problemática das RAM e seu impacto na saúde pública, seguida de uma abordagem à notificação espontânea de RAM. Foram referidas algumas das atitudes e conhecimentos que os farmacêuticos têm sobre o assunto, com base nos resultados de Herdeiro et al.⁸ Foram realizadas orientações sobre o preenchimento da ficha de notificação espontânea de RAM, discussão de um caso prático com os participantes, e preenchimento da uma ficha de notificação espontânea de RAM com o caso concreto pelos participantes. Após a sessão, a cada participante foi fornecido material de apoio para fixação e facilitação do processo: cópia do caso prático, cópia de uma ficha de notificação espontânea de RAM para preenchimento com o caso prático, ficha de notificação, folheto de apresentação da UFN e certificado de presença.

Intervenção telefónica

O guião condutor da conversa telefónica foi pré-testado na zona de Ovar (fora das áreas de intervenção e de controlo) em oito farmacêuticos (sete a exercer actividade em farmácia comunitária e um em farmácia hospitalar). O guião revelou-se eficaz, permitindo uma conversa fluida entre o investigador e o farmacêutico, pelo que não sofreu alterações ao formato inicial. As intervenções telefónicas ocorreram entre 2 e 20 de Julho de 2007, com farmacêuticos das regiões do Porto e Bragança. Os telefonemas duraram entre quatro e 12 minutos, conforme a participação do farmacêutico. Para cada um, foram feitas três tentativas de contacto, após as quais se considerou o contacto impossível, resultando em 36% do total dos indivíduos contactados. Após o telefonema, foi enviado material de apoio ao participante com: carta de agradecimento, ficha de notificação espontânea de RAM e folheto de apresentação da UFN.

No total, 141 indivíduos tiveram efectivamente intervenção educativa, obtendo-se desta forma taxa global de participação de 39%. A taxa de participação nos workshops foi de 46%, enquanto a intervenção telefónica atingiu 36%.

Foram estabelecidos critérios de relevância para as reacções adversas notificadas e foram consideradas mais relevantes as graves, as inesperadas e com elevado grau de probabilidade. A reacção adversa grave é aquela que provoca a morte, coloca a vida em risco, motiva ou prolonga hospitalização, motiva incapacidade e/ou provoca anomalia congénita. As reacções adversas inesperadas são as não descritas no respectivo resumo das características do medicamento.^b

Após validação, as notificações são avaliadas pela autoridade reguladora, sendo-lhes atribuído um dos seguintes graus de probabilidade: certo, provável, possível, improvável, condicional ou não classificável.^c Neste estudo, consideramos como relevantes as notificações às quais foi atribuído o grau de provável ou certo.

Todos os dados foram obtidos da UFN, coordenada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde e foram certificados de acordo com as directrizes da OMS. O perito responsável pela avaliação das reacções adversas desconhecia o grupo de estudo a que cada farmacêutico pertencia. A confidencialidade foi mantida durante todo o estudo e os dados referentes aos notificadores foram transformados num código numérico. O seguimento de todas as notificações de RAM foi assegurado pela UFN na população em estudo, sem perdas no seguimento. Os resultados após intervenção foram analisados em quadrimestres.

A análise estatística foi efectuada com base no princípio *intention-to-treat*.¹⁰ Aplicaram-se modelos lineares generalizados mistos, utilizando o método *penalized quasi-likelihood*,⁶ nos três níveis de observação: nível 1: o número de notificações espontâneas de RAM mensais por farmacêutico (variável dependente); nível 2: os indivíduos; e nível 3: os agrupamentos espaciais.

Os efeitos da aleatorização foram considerados tanto para os indivíduos como para os agrupamentos espaciais.

Devido às características da variável dependente, foi empregue modelo linear generalizado misto de Poisson e ajustado segundo o parâmetro da sobre-dispersão.⁶ Para medir o efeito da intervenção, foi criada uma variável dicotómica, denominada período, com valores entre 0 (para o período basal) e 1 (para os meses entre o início da intervenção e o fim do tempo de seguimento). O efeito da intervenção foi avaliado por meio da interacção entre a variável período com a variável grupo (com valor de 0 para o grupo de controlo, 1 para o grupo de intervenção por workshop e 2 para o grupo de intervenção por telefonema). Esta interacção permite quantificar a possível contaminação do grupo de controlo pela intervenção, bem como as diferenças basais entre os grupos em estudo.

^b Committee for Medicinal Products for Human Use. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. London; 2007. (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, 9A).

^c World Health Organization. The Uppsala Monitoring Center. Geneva; 1978[citado 2009 jul 23]. Disponível em: <http://www.who-umc.org>

Tabela 1. Efeito da intervenção na taxa e tipo de notificação. Região norte de Portugal, 2007-2008.

Tipo de notificação/ Grupo	Taxa de notificação por mil farmacêuticos-mês					
	Período basal	Período após intervenção (quadrimestre)				
		1º	2º	3º	4º	5º
Total						
Controlo	1,76	3,85	2,49	2,27	4,53	1,59
Workshop	7,65	48,54	12,14	16,99	12,14	4,85
Telefone	1,69	12,45	7,66	6,70	11,49	0,96
Grave						
Controlo	0,92	1,59	1,36	0,91	2,27	0,91
Workshop	3,92	29,13	7,28	7,28	7,28	2,43
Telefone	0,66	6,70	1,92	2,87	3,83	0,96
Elevado grau de probabilidade						
Controlo	1,04	2,72	1,13	2,04	3,40	1,13
Workshop	5,60	33,98	7,28	14,56	12,14	4,85
Telefone	1,18	6,70	5,75	3,83	8,62	0,96
Inesperada						
Controlo	0,57	0,91	0,68	0,91	0,45	0,45
Workshop	1,68	12,14	4,85	12,14	2,43	-
Telefone	0,52	-	3,83	4,79	2,87	-

Para a análise da duração do efeito das intervenções, foi criada outra variável com seis categorias (valor 0 para o período basal, valor 1 para o período de quatro meses após intervenção e valores de 2, 3, 4 e 5 para os quadrimestres subsequentes).

Para gerar a base de dados, foi utilizado o *software* SPSS® versão 14.0. Posteriormente, a análise estatística foi feita com recurso ao *software* S-Plus®.

Os resultados estão expressos em risco relativo (RR), com respectivo intervalo de confiança (IC) a 95%, indicando o número de vezes que a probabilidade de notificar RAM aumenta.

Os resultados são apresentados em termos do número de vezes que a intervenção aumentou a quantidade e a relevância das notificações de RAM recebidas na UFN.

Foi solicitada autorização prévia para a realização das intervenções educativas à ARS-Norte e aos Conselhos de Administração dos Hospitais envolvidos. O estudo foi aprovado pelas Comissões de Ética de cada hospital (Processos nº 005015, de 13/03/2007 e nº 1539, de 25/05/2007). A ARS-Norte foi informada acerca das intervenções em todas as instituições envolvidas.

RESULTADOS

Houve aumento global na quantidade de notificações de RAM nos meses de intervenção, embora esse aumento

não tenha se mantido ao longo do tempo. Observou-se aumento da taxa de notificação em todos os quadrimestres, exceto o último (Tabela 1).

A intervenção aumentou em três vezes a taxa de notificação espontânea de RAM (RR = 3,22; IC 95%: 1,33;7,80), ajustada para os valores basais e por local de trabalho, relativamente ao grupo de controlo. Quanto à relevância das notificações, observou-se aumento de notificações de RAM graves (RR = 3,87; IC 95%: 1,29;11,61) e inesperadas (RR = 5,02; IC 95%: 1,33;18,93) nos grupos que sofreram intervenção, relativamente ao grupo de controlo.

As notificações com elevado grau de probabilidade tiveram aumento estatisticamente não significativo (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados da intervenção na quantidade e qualidade de reacções adversas a medicamentos notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Norte. Região norte de Portugal, 2007-2008.

Variável	p	RR	IC 95%
Notificação de RAM	0,010	3,22	1,33;7,80
Notificação de RAM com elevado grau de probabilidade	0,168	2,02	0,74;5,49
Notificação de RAM grave	0,016	3,87	1,29;11,61
Notificação de RAM inesperada	0,017	5,02	1,33;18,93

RAM: Reacções Adversas a Medicamentos

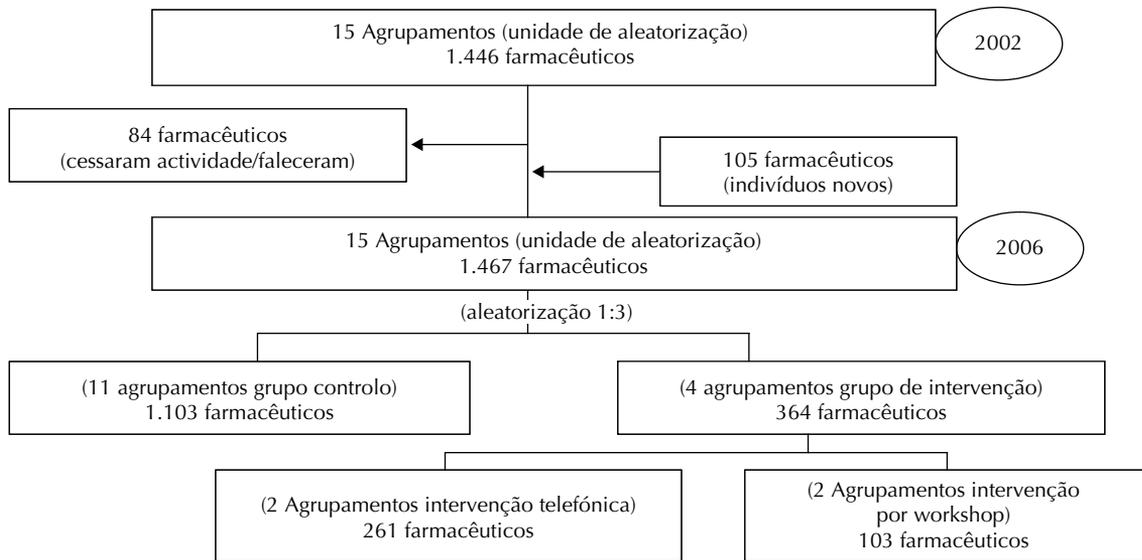


Figura. Desenho de estudo. Região norte de Portugal, 2007-2008.

DISCUSSÃO

As intervenções educativas efectuadas em workshop ou entrevistas telefónicas aumentaram significativamente a quantidade e a relevância das notificações espontâneas de RAM por parte dos farmacêuticos da região norte de Portugal.

No entanto, tal como mostrado noutros estudos,^{4,5,16} esse aumento perde expressão ao longo do tempo. A população potencialmente notificadora necessita de formações regulares para se manter participativa no Sistema Nacional de Farmacovigilância. Com base nos nossos resultados, poderá propor-se periodicidade de sensibilização a cada quatro meses, quando se verifica perda de influência da intervenção.

Relativamente ao conteúdo das intervenções, verifica-se a importância de serem focadas as atitudes que estão associadas à sub-notificação de RAM, para que ocorra uma mudança efectiva.² Além disso, a sua efectividade em termos de resultados pode dever-se ao facto de elas se revestirem de um carácter bastante interactivo,¹⁸ sobretudo por incluírem um módulo de discussão de um caso prático com preenchimento de uma ficha de notificação de RAM em tempo real. O material entregue aos participantes no final dos workshops e dos telefonemas pode ter tido também papel fundamental para o sucesso da intervenção, contribuindo como agente facilitador.¹

Os resultados das intervenções por workshop deverão ser analisados com alguma precaução, uma vez que poderá estar presente um efeito de contaminação pelas actividades de formação contínua desenvolvidas pela UFN. Embora a intervenção delineada para este estudo tivesse características próprias que a distinguem das formações habituais desenvolvidas pela UFN, estas últimas decorreram predominantemente na sub-região de saúde do Porto, da qual não fazia parte o grupo de intervenção por workshop.

Acreditamos que as únicas eventuais fontes de erro neste trabalho seriam os casos de morte ou fim de actividade profissional de algum notificador durante o estudo, cuja informação não estava disponível. Ainda assim, estes casos não afectariam a precisão do número de notificações de RAM, embora pudessem distorcer a taxa de notificação por farmacêutico.

Em conclusão, sugerimos a reestruturação das actividades regulares de sensibilização dos profissionais de saúde, incluindo a valência de intervenções telefónicas que, até agora, não tinha sido utilizada. Este aspecto não invalida a continuidade das normais acções de sensibilização/formação presenciais que a Unidade Regional de Farmacovigilância efectua regularmente. Essas acções deverão incluir a discussão das atitudes dos profissionais de saúde face à notificação espontânea de RAM, com vistas às principais razões da sub-notificação.

REFERÊNCIAS

1. Castel J, Figueras A, Pedrós C, Laporte J, Capellà D. Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads. *Drug Saf.* 2003;26(14):1049-55. DOI:10.2165/00002018-200326140-00005
2. Davis D, Thomson M, Oxman A, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA.* 1995;274(9):700-5.
3. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother.* 1993;27(7-8):832-40.
4. Figueiras A, Herdeiro M, Polónia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(9):1086-93.
5. Gunderman RB, Phillips MD, Cohen MD. Improving clinical histories on radiology requisitions. *Acad Radiol.* 2001;8(4):299-303. DOI:10.1016/S1076-6332(03)80498-1
6. Heo M, Leon AC. Comparison of statistical methods for analysis of clustered binary observations. *Stat Med.* 2005;24(6):911-23. DOI:10.1002/sim.1958
7. Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. *Drug Saf.* 2005;28(9):825-33. DOI:10.2165/00002018-200528090-00007
8. Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. *Drug Saf.* 2006;29(4):331-40. DOI:10.2165/00002018-200629040-00004
9. Herdeiro MT, Polónia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Saf.* 2008;31(4):335-44. DOI:10.2165/00002018-200831040-00007
10. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ.* 1999;319(7211):670-4.
11. Inman W. Assessment drug safety problems. In: Gent MSI, editor. Epidemiological issues in reported drug-induced illnesses. Honolulu: McMaster University Library Press; 1976. p.17-24.
12. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA.* 2002;287(17):2215-20.
13. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-5.
14. McGettigan P, Golden J, Conroy RM, Arthur N, Feely J. Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44(1):98-100. DOI:10.1046/j.1365-2125.1997.00616.x
15. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7456):15-9.
16. Richards D, Toop L, Graham P. Do clinical practice education groups result in sustained change in GP prescribing? *Fam Pract.* 2003;20(2):199-206. DOI:10.1093/fampra/20.2.199
17. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJM, Aronson JK, et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42(4):423-9. DOI:10.1111/j.1365-2125.1996.tb00004.x
18. Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000409.
19. Torgerson DJ, Campbell MK. Economics notes: cost effectiveness calculations and sample size. *BMJ.* 2000;321(7262):697.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.