

Impacto da pandemia COVID-19 nas notificações de eventos adversos de medicamentos às autoridades de saúde: protocolo de revisão sistemática

Impact of the COVID-19 pandemic on adverse drug event reporting to health authorities: systematic review protocol

Impacto de la pandemia de COVID-19 en la notificación de eventos adversos por medicamentos a las autoridades sanitarias: protocolo de revisión sistemática

Jennifer Midiani Gonella¹

ORCID: 0000-0002-3162-6327

Jacinte Leclerc²

ORCID: 0000-0001-5261-2648

Sarah O'Connor³

ORCID: 0000-0003-3361-8192

Flavia Helena Pereira⁴

ORCID: 0000-0001-9331-7020

Ariane Razani Rigotti¹

ORCID: 0000-0002-7440-7044

Emanuel Nunes¹

ORCID: 0000-0001-5752-409X

Carlos Alberto Grespan Bonacim¹

ORCID: 0000-0003-0347-9419

Fernanda Raphael Escobar Gimenes¹

ORCID: 0000-0002-5174-112X

¹Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil.

²Université du Québec à Trois Rivières. Québec, Canadá.

³Université Laval. Québec, Canadá.

⁴Instituto Federal de Ciência, Educação e Tecnologia do Sul de Minas. Minas Gerais, Brasil.

Como citar este artigo:

Gonelle JM, Leclerc J, O'Connor S, Pereira FH, Rigotti AR, Nunes E, Bonacim CAG, Gimenes RFE. Impacto da pandemia COVID-19 nas notificações de eventos adversos de medicamentos às autoridades de saúde: protocolo de revisão sistemática. Glob Acad Nurs. 2021;2(4):e205. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200205>

Autor correspondente:

Jennifer Midiani Gonella
E-mail: jennifer.gonella@usp.br

Editor Chefe: Caroliny dos Santos Guimarães da Fonseca
Editor Executivo: Kátia dos Santos Armada de Oliveira

Submissão: 03-09-2021

Aprovação: 19-10-2021

Resumo

Objetivou-se delinear o protocolo da realização da revisão sistemática que terá o objetivo de avaliar o impacto da pandemia COVID-19 nas notificações de eventos adversos a medicamentos às autoridades sanitárias em todo o mundo. Trata-se de um protocolo de revisão sistemática consistente com as normativas e *checklist* PRISMA 2020, será conduzido de acordo com as recomendações do Manual Cochrane, incluirá estudos observacionais originais, cartas aos editores e editoriais contendo informações resumidas sobre os eventos adversos a medicamentos antes e durante a pandemia COVID-19. A estratégia de busca foi desenvolvida para as bases de dados MEDLINE, Embase, CINALH, SciELO e literatura cinzenta, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e no Medical Subject Heading (MeSH). Dois revisores independentes investigarão a elegibilidade dos artigos, extrairão os dados e avaliarão o risco de viés. Os resultados desta revisão contribuirão para identificar o impacto da COVID-19 nas notificações de eventos adversos a medicamentos, este será um passo significativo para informar e prevenir tais eventos e fornecerá uma base de evidências essenciais para o desenvolvimento de estratégias e melhorias que contribuirão para a segurança do paciente em nível mundial.

Descritores: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; COVID-19; Farmacovigilância; Segurança do Paciente; Revisão Sistemática.

Abstract

The aim was to outline the protocol for carrying out the systematic review, which will have the objective of evaluating the impact of the COVID-19 pandemic on notifications of adverse drug events to health authorities worldwide. This is a systematic review protocol consistent with PRISMA 2020 regulations and checklist, will be conducted in accordance with the recommendations of the Cochrane Manual, will include original observational studies, letters to editors and editorials containing summary information on adverse drug events before and during the COVID-19 pandemic. The search strategy was developed for the MEDLINE, Embase, CINALH, SciELO and gray literature databases, using the Health Sciences Descriptors (DECs) and the Medical Subject Heading (MeSH). Two independent reviewers will investigate the eligibility of the articles, extract the data and assess the risk of bias. The results of this review will contribute to identifying the impact of COVID-19 on adverse drug event reporting, this will be a significant step in informing and preventing such events and will provide an essential evidence base for the development of strategies and improvements that will contribute to patient safety worldwide.

Descriptors: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; COVID-19; Pharmacovigilance; Patient Safety; Systematic Review.

Resumen

El objetivo fue perfilar el protocolo para la realización de la revisión sistemática, que tendrá como objetivo evaluar el impacto de la pandemia COVID-19 en las notificaciones de eventos adversos por medicamentos a las autoridades sanitarias a nivel mundial. Este es un protocolo de revisión sistemática consistente con las regulaciones y la lista de verificación de PRISMA 2020, se llevará a cabo de acuerdo con las recomendaciones del Manual Cochrane, incluirá estudios observacionales originales, cartas a los editores y editoriales que contienen información resumida sobre los eventos adversos de medicamentos antes y durante el COVID-19 pandemia. La estrategia de búsqueda se desarrolló para las bases de datos MEDLINE, Embase, CINALH, SciELO y literatura gris, utilizando los descriptores de ciencias de la salud (DEC) y el encabezado de sujeto médico (MeSH). Dos revisores independientes investigarán la elegibilidad de los artículos, extraerán los datos y evaluarán el riesgo de sesgo. Los resultados de esta revisión contribuirán a identificar el impacto del COVID-19 en la notificación de eventos adversos por medicamentos, este será un paso significativo para informar y prevenir dichos eventos y proporcionará una base de evidencia esencial para el desarrollo de estrategias y mejoras que contribuirán a la seguridad del paciente en todo el mundo.

Descritores: Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; COVID-19; Farmacovigilancia; Seguridad del Paciente; Revisión Sistemática.



Introdução

Estima-se que 421 milhões de pessoas são hospitalizadas por ano ao redor do mundo e que, em média, uma em cada dez internações resulta em evento adverso (EA). Dentre os principais EAs, destacam-se os erros de medicação, que são considerados uma das principais causas de danos evitáveis nos sistemas de saúde. Tais agentes farmacológicos são amplamente utilizados no tratamento de pacientes, mas também podem comprometer a segurança dos pacientes. Nos EUA, cerca de 1,3 milhão de pessoas são afetadas por eventos adversos a medicamentos (EAM) a cada ano, sendo esta última responsável por quase 700.000 visitas a um pronto-socorro e 100.000 internações, além disto globalmente, o custo associado aos erros de medicação foi estimado em US\$ 42 bilhões anuais, o que corresponde a aproximadamente 1% do total das despesas globais em saúde. Destaca-se que, no período de 2010 a 2013, 17 erros de medicação foram noticiados na mídia brasileira e 14 resultaram em danos graves¹⁻⁵.

A carga global da EAM e de outros eventos adversos relacionados à saúde não diminuiu na última década, apesar da prioridade sem precedentes que o mundo vem dando à segurança do paciente. Muitos dos eventos nocivos são potencialmente evitáveis e o custo humano para pacientes e famílias é de grande preocupação. Com o objetivo de mitigar riscos, em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou o terceiro desafio global para a segurança do paciente, o chamado Medicamento Sem Danos, além estabelecer a segurança do paciente como prioridade global de saúde e um componente essencial para a cobertura universal durante a 72ª Assembleia Mundial de Saúde realizada em 2019⁶⁻⁹.

O relato de EAM desempenha um papel importante na segurança do paciente e população, pois alimenta as autoridades de saúde responsáveis por avaliar continuamente a relação risco-benefício dos medicamentos comercializados. No entanto, um dos principais problemas relacionados à segurança dos medicamentos é a subnotificação de EAM às autoridades de saúde, por meio de sistemas nacionais de notificação, especialmente em países de baixa e média renda, sendo os sistemas de saúde desafiados em escala global durante a pandemia da COVID-19, com reconhecimento do aumento do risco para os pacientes^{2,7,10,11}.

Neste contexto o plano global de ação de segurança do paciente da OMS 2021-2030 sugere estabelecer ou fortalecer os sistemas de notificação e aprendizagem de incidentes de segurança do paciente, a fim de garantir um fluxo constante de informações e conhecimentos para mitigar riscos, reduzir o nível de danos evitáveis e melhorar a segurança do cuidado. Além disso, o manejo farmacológico dos usuários de medicamentos para pacientes permanece incerto e é alvo de investigação de possíveis eventos adversos. Na verdade, a presença de EAMs em hospitais e na comunidade compromete a segurança do paciente, razão pela qual se tornou um assunto de crescente relevância na literatura^{3,5,12}.

Revisões sistemáticas da literatura foram realizadas com o objetivo de analisar as tendências atuais em matéria

de relatórios, monitorização e tratamento relacionadas aos EAM no sistema de saúde, outra para avaliar o impacto das diversas estratégias voltadas para a melhoria das notificações de EAM. Entretanto, tais estudos não analisaram as estimativas globais de EAM, e tampouco as notificações de EAM antes e durante a pandemia de COVID-19. Assim esta revisão, além de apresentar um estudo que ainda não foi realizado, permitirá uma análise dos EAMs anteriores, bem como dos emergentes, incluindo os novos medicamentos amplamente utilizados no contexto COVID-19. Este estudo terá como objetivo responder à pergunta qual o impacto da pandemia COVID-19 nos relatos de eventos adversos de medicamentos às autoridades de saúde? O resultado contribuirá diretamente para a farmacovigilância mundial e a segurança de medicamentos e do paciente^{13,14}.

Metodologia

Designer do estudo

Este protocolo de revisão sistemática é consistente com a lista de relatórios preferenciais para protocolos de revisão sistemática a instrução PRISMA 2020 – e será conduzido de acordo com as recomendações do Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções^{15,16}.

Critérios de elegibilidade

População

A população em análise incluirá humanos usando qualquer tipo de tratamento farmacológico (qualquer formulação, administração ou doses).

Exposição e Comparador

A exposição é o período da pandemia COVID-19 e o comparador é o período pré-COVID-19.

Resultado

O resultado principal é qualquer EAM notificado à autoridade sanitária.

Tipo de estudos

Esta revisão incluirá estudos observacionais originais contendo informações resumidas sobre os EAM antes e durante a pandemia COVID-19. Cartas aos editores e editoriais também serão incluídas. Os critérios de exclusão serão relatórios de análises legais, declarações consensuais, relatórios de casos únicos, bem como quaisquer estudos intervencionais, incluindo ensaios clínicos sobre a eficácia dos tratamentos contra SARS-CoV-2. Esse critério prioriza estudos próximos à realidade, evitando vieses de seleção ou excesso de conscientização de EAM que possam ocorrer em estudos intervencionistas. Estudos em animais também serão excluídos.

Estratégia de pesquisa e extração dos dados

A estratégia de busca foi desenvolvida com a ajuda de um bibliotecário especialista da *Université Laval* (Québec, Canadá) para o MEDLINE, Embase, CINALH e SciELO (Figura 1).



Serão utilizados os descritores em saúde disponíveis em Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e no *Medical Subject Heading (MeSH)* e incluirão: “*Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions*”, “*Medication Errors*”, “*Health Services Research*”, “*Government Agencies*”, “*Public Health Administration*”, “*Adverse Drug Reaction Reporting Systems*”. Também buscaremos a literatura cinzenta, como relatórios de autoridades de saúde, Instituto para Práticas de Medicamentos Seguros (ISMP) do Canadá, Brasil, Espanha e Estados Unidos, *Food and Drug Administration (FDA)*, *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)* da Administração de Bens Terapêuticos do Reino Unido e da Administração de Bens Terapêuticos (TGA) da Austrália. As

restrições linguísticas não serão aplicadas e a tradução será realizada se necessário. As referências serão importadas para o *software Covidence* e as duplicatas serão removidas diretamente no *software*.

O título e o resumo dos artigos identificados com a estratégia de busca serão investigados por dois revisores independentes para determinar a elegibilidade para o presente estudo. Qualquer desacordo será resolvido através de uma discussão com um terceiro revisor. Em seguida, os textos completos dos resumos selecionados após a primeira rodada de revisão serão investigados por dois revisores independentes para confirmar a elegibilidade para o presente estudo.

Figura 1. Estratégia de busca desenvolvida para Medline, Embase, CINAHL e SciELO. Québec, QC, Canadá, 2021.

MEDLINE	
#1	**"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/ or "Safety-Based Drug Withdrawals"/ or **"Medical Errors"/ or "Long Term Adverse Effects"/ or **"Medication Errors"/ or "Drug Monitoring"/
#2	((("Drug* or Fatal*") adj3 ("Side Effect*" or "Adverse* Effect*")) or ("Adverse* Drug*" adj3 (Reaction* or Event* or Effect*)) or ("Long Term*" adj3 "Adverse* Effect*") or (Safet* adj3 "Drug* Withdrawal*")) or (Medical* adj3 (Mistake* or Error* or Incident*)) or ((("Wrong-Procedure*" or "Health Care*" or Healthcare* or Medication* or Drug*) adj3 Error*) or (Drug* adj3 (Fatalit* or Mortalit* or Complication* or Disease* or Injur* or Iatrogeni* or Monitoring)) or "Wrong Drug Administration*" or "Medication Monitoring" or "Fatal Adverse* Reaction*" or "Never Event*"). ab,kf,ti.
#3	exp "United Nations"/ or "United States Food and Drug Administration"/ or "United States Office of National Drug Control Policy"/ or **"United States Dept. of Health and Human Services"/ or "Federal Government"/ or **"Health Services Research"/ or **"Government Agencies"/ or "Public Health Administration"/ or "Government Regulation"/ or exp "Policy Making"/ or **"Population Surveillance"/ or "Prescription Drug Monitoring Programs"/ or Pharmacovigilance/ or Pharmacoepidemiology/ OR "Sentinel Surveillance"/ OR "Adverse Drug Reaction Reporting Systems"/
#4	(ANVISA or "National Health Surveillance Agency" or "World Health Organization" or "Institute for Safe Medication Practices" or ISMP or "Food and Drug Administration" or FDA or USFDA or "Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency" or MHRA or "Therapeutic Goods Administration" or "African Medicines Regulatory Harmonization" or AMRH or "United Nations" or UNHCR or UNICEF or UNESCO or "Pan American Health Organization" or PAHO or "Health Services Research*" or "Health Services Evaluation*" or "Medical Care Research*" or "Health Care Research*" or "Healthcare Research*" or Government* or "Population Surveillanc*" or "Department of Health and Human Services" or "Office of National Drug Control Polic*" or "Advisory Committee*" or "Drug Surveillance Program*" or "Drug Monitoring Program*" or "Prescription Monitoring" or "Vaccine Adverse Events Report*" or VAERS or "Drug Enforcement Administration" or "Centers for Medicare and Medicaid Services" or "Centers for Disease Control and Prevention" or "Health Department*" or "National Health Care*" or pharmacovigilance* or "pharmacovigilance*" or "sentinel surveillance*" or pharmacoepidemiolog* or pharmaco-epidemiolog* or "Adverse Drug Reaction Reporting System*" or ("Public Health" adj1 (Care* or Center* or Centre* or Practic* or Service* or Administration* or Surveillance*))).ab,kf,ti
(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	
Embase	
#1	'adverse drug reaction'/de OR 'drug fatality'/de OR 'drug induced disease'/de OR 'drug recall'/de OR 'medical error'/de OR 'medication error'/de OR 'drug monitoring'/de
#2	((("drug* OR fatal*") NEAR/3 ('side effect*' OR 'adverse* effect*')):ab,kw,ti) OR (('adverse* drug*' NEAR/3 (reaction* OR event* OR effect*)):ab,kw,ti) OR (('long term*' NEAR/3 'adverse* effect*'):ab,kw,ti) OR ((safet* NEAR/3 'drug* withdrawal*'):ab,kw,ti) OR ((medical* NEAR/3 (mistake* OR error* OR incident*)):ab,kw,ti) OR (((('wrong-procedure*' OR 'health care*' OR healthcare* OR medication* OR drug*) NEAR/3 error*):ab,kw,ti) OR ((drug* NEAR/3 (fatalit* OR mortalit* OR complication* OR disease* OR injur* OR iatrogeni* OR monitoring)):ab,kw,ti) OR 'wrong drug administration*':ab,kw,ti OR 'medication monitoring':ab,kw,ti OR 'fatal adverse* reaction*':ab,kw,ti OR 'never event*':ab,kw,ti
#3	'pharmacovigilance'/exp OR 'pharmacoepidemiology'/de or 'United Nations'/exp or 'Food and Drug Administration'/de or 'government'/de or 'health services research'/de or 'public health service'/de or 'government regulation'/de or 'population surveillance'/de or 'prescription drug monitoring program'/de or 'drug surveillance program'/de OR 'sentinel surveillance'/de
#4	anvisa:ab,kw,ti OR 'national health surveillance agency':ab,kw,ti OR 'world health organization':ab,kw,ti OR 'institute for safe medication practices':ab,kw,ti OR ismp:ab,kw,ti OR 'food and drug administration':ab,kw,ti OR fda:ab,kw,ti OR usfda:ab,kw,ti OR 'medicines and healthcare products regulatory agency':ab,kw,ti OR mhra:ab,kw,ti OR 'therapeutic goods administration':ab,kw,ti OR 'african medicines regulatory harmonization':ab,kw,ti OR amrh:ab,kw,ti OR 'united nations':ab,kw,ti OR unhcr:ab,kw,ti OR unicef:ab,kw,ti OR unesco:ab,kw,ti OR 'pan american health organization':ab,kw,ti OR paho:ab,kw,ti OR 'health services research*':ab,kw,ti OR 'health services evaluation*':ab,kw,ti OR 'medical care research*':ab,kw,ti OR 'health care research*':ab,kw,ti OR 'healthcare research*':ab,kw,ti OR government*:ab,kw,ti OR 'population surveillanc*':ab,kw,ti OR 'department of health and human services':ab,kw,ti OR 'office of national drug control polic*':ab,kw,ti OR 'advisory committee*':ab,kw,ti OR 'drug surveillance program*':ab,kw,ti OR 'drug monitoring program*':ab,kw,ti OR 'prescription monitoring':ab,kw,ti OR 'vaccine adverse events report*':ab,kw,ti OR vaers:ab,kw,ti OR 'drug enforcement administration':ab,kw,ti OR 'centers for medicare and medicaid services':ab,kw,ti OR 'centers for disease control and prevention':ab,kw,ti OR 'health department*':ab,kw,ti OR 'national health care*':ab,kw,ti OR pharmacovigilance*:ab,kw,ti OR 'pharmaco-vigilance*':ab,kw,ti OR 'sentinel surveillance*':ab,kw,ti OR pharmacoepidemiolog*:ab,kw,ti OR 'pharmaco



	epidemiolog*:ab,kw,ti OR 'adverse drug reaction reporting system*':ab,kw,ti OR (('public health' NEAR/1 (care* OR center* OR centre* OR practic* OR service* OR administration* OR surveillance*)):ab,kw,ti (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)
CINAHL	
#1	(MH "Adverse Drug Event") or (MH "Substance Withdrawal, Controlled") or (MH "Treatment Errors") or (MH "Medication Errors") or (MH "Drug Monitoring")
#2	T1 (((Drug* or Fatal*) N2 ("Side Effect*" or "Adverse* Effect*")) or ("Adverse* Drug*" N2 (Reaction* or Event* or Effect*)) or ("Long Term*" N2 "Adverse* Effect*") or (Safet* N2 "Drug* Withdrawal*") or (Medical* N2 (Mistake* or Error* or Incident*)) or (("Wrong-Procedure*" or "Health Care*" or Healthcare* or Medication* or Drug*) N2 Error*) or (Drug* N2 (Fatalit* or Mortalit* or Complication* or Disease* or Injur* or Iatrogeni* or Monitoring)) or "Wrong Drug Administration*" or "Medication Monitoring" or "Fatal Adverse* Reaction*" or "Never Event*"))
#3	AB (((Drug* or Fatal*) N2 ("Side Effect*" or "Adverse* Effect*")) or ("Adverse* Drug*" N2 (Reaction* or Event* or Effect*)) or ("Long Term*" N2 "Adverse* Effect*") or (Safet* N2 "Drug* Withdrawal*") or (Medical* N2 (Mistake* or Error* or Incident*)) or (("Wrong-Procedure*" or "Health Care*" or Healthcare* or Medication* or Drug*) N2 Error*) or (Drug* N2 (Fatalit* or Mortalit* or Complication* or Disease* or Injur* or Iatrogeni* or Monitoring)) or "Wrong Drug Administration*" or "Medication Monitoring" or "Fatal Adverse* Reaction*" or "Never Event*"))
#4	(MH "United Nations*") or (MH "United States Food and Drug Administration") or (MH "United States Department of Health and Human Services") or (MH "Federal Government") or (MH "Health Services Research") or (MH "Government Agencies") or (MH "Public Health Administration") or "Government Regulations") or (MH "Policy Making") or (MH "Population Surveillance") or (MH "Prescription Drug Monitoring Programs") or (MH "Pharmacovigilance") or (MH "Sentinel Event")
#5	T1 (ANVISA or "National Health Surveillance Agency" or "World Health Organization" or "Institute for Safe Medication Practices" or ISMP or "Food and Drug Administration" or FDA or USFDA or "Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency" or MHRA or "Therapeutic Goods Administration" or "African Medicines Regulatory Harmonization" or AMRH or "United Nations" or UNHCR or UNICEF or UNESCO or "Pan American Health Organization" or PAHO or "Health Services Research*" or "Health Services Evaluation*" or "Medical Care Research*" or "Health Care Research*" or "Healthcare Research*" or Government* or "Population Surveillanc*" or "Department of Health and Human Services" or "Office of National Drug Control Polic*" or "Advisory Committee*" or "Drug Surveillance Program*" or "Drug Monitoring Program*" or "Prescription Monitoring" or "Vaccine Adverse Events Report*" or VAERS or "Drug Enforcement Administration" or "Centers for Medicare and Medicaid Services" or "Centers for Disease Control and Prevention" or "Health Department*" or "National Health Care*" or pharmacovigilance* or "pharmacovigilance*" or "sentinel surveillance*" or pharmacoepidemiolog* or pharmaco-epidemiolog* or "Adverse Drug Reaction Reporting System*" or ("Public Health" N1 (Care* or Center* or Centre* or Practic* or Service* or Administration* or Surveillance*)))
#6	AB (ANVISA or "National Health Surveillance Agency" or "World Health Organization" or "Institute for Safe Medication Practices" or ISMP or "Food and Drug Administration" or FDA or USFDA or "Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency" or MHRA or "Therapeutic Goods Administration" or "African Medicines Regulatory Harmonization" or AMRH or "United Nations" or UNHCR or UNICEF or UNESCO or "Pan American Health Organization" or PAHO or "Health Services Research*" or "Health Services Evaluation*" or "Medical Care Research*" or "Health Care Research*" or "Healthcare Research*" or Government* or "Population Surveillanc*" or "Department of Health and Human Services" or "Office of National Drug Control Polic*" or "Advisory Committee*" or "Drug Surveillance Program*" or "Drug Monitoring Program*" or "Prescription Monitoring" or "Vaccine Adverse Events Report*" or VAERS or "Drug Enforcement Administration" or "Centers for Medicare and Medicaid Services" or "Centers for Disease Control and Prevention" or "Health Department*" or "National Health Care*" or pharmacovigilance* or "pharmacovigilance*" or "sentinel surveillance*" or pharmacoepidemiolog* or pharmaco-epidemiolog* or "Adverse Drug Reaction Reporting System*" or ("Public Health" N1 (Care* or Center* or Centre* or Practic* or Service* or Administration* or Surveillance*))) (#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5 OR #6)
SciELO	
#1	TS=(((Drug* or Fatal*) NEAR/2 ("Side Effect*" or "Adverse* Effect*")) or ("Adverse* Drug*" NEAR/2 (Reaction* or Event* or Effect*)) or ("Long Term*" NEAR/2 "Adverse* Effect*") or (Safet*NEAR/2 "Drug* Withdrawal*") or (Medical* NEAR/2 (Mistake* or Error* or Incident*)) or (("Wrong-Procedure*" or "Health Care*" or Healthcare* or Medication* or Drug*) NEAR/2 Error*) or (Drug* NEAR/2 (Fatalit* or Mortalit* or Complication* or Disease* or Injur* or Iatrogeni* or Monitoring)) or "Wrong Drug Administration*" or "Medication Monitoring" or "Fatal Adverse* Reaction*" or "Never Event*"))
#2	ts=(ANVISA or "National Health Surveillance Agency" or "World Health Organization" or "Institute for Safe Medication Practices" or ISMP or "Food and Drug Administration" or FDA or USFDA or "Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency" or MHRA or "Therapeutic Goods Administration" or "African Medicines Regulatory Harmonization" or AMRH or "United Nations" or UNHCR or UNICEF or UNESCO or "Pan American Health Organization" or PAHO or "Health Services Research*" or "Health Services Evaluation*" or "Medical Care Research*" or "Health Care Research*" or "Healthcare Research*" or Government* or "Population Surveillanc*" or "Department of Health and Human Services" or "Office of National Drug Control Polic*" or "Advisory Committee*" or "Drug Surveillance Program*" or "Drug Monitoring Program*" or "Prescription Monitoring" or "Vaccine Adverse Events Report*" or VAERS or "Drug Enforcement Administration" or "Centers for Medicare and Medicaid Services" or "Centers for Disease Control and Prevention" or "Health Department*" or "National Health Care*" or pharmacovigilance* or "pharmacovigilance*" or "sentinel surveillance*" or pharmacoepidemiolog* or pharmaco-epidemiolog* or "Adverse Drug Reaction Reporting System*" or ("Public Health" NEAR/1 (Care* or Center* or Centre* or Practic* or Service* or Administration* or Surveillance*))) #1 AND #2



Dados e Variáveis

As seguintes variáveis serão extraídas dos estudos selecionados:

- Variáveis relacionadas ao estudo e ao surgimento da pandemia COVID-19: país, tipo de estudo, período coberto, interpretação qualitativa dos autores quanto à questão da pesquisa;
- Variáveis demográficas dos pacientes envolvidos: sexo, idade, presença de comorbidades e número de comorbidades, número de medicamentos em uso e diagnóstico médico principal;
- Classe medicamentosa envolvida no EAM relatada: nenhuma classe profilática ou nível de risco de vida será diferenciada, uma vez que pretende analisar todas as variáveis possíveis com níveis de baixa, média e alta complexidade de multicausalidade. Portanto, essa proposta amplia a possibilidade comparativa entre os períodos anteriores e durante a pandemia; tipo de medicamentos em estudo antes/durante a pandemia COVID-19, a definição da exposição;
- Variáveis relacionadas aos relatórios de EAM: reportar país/estado/região; consequência do EAM para o paciente de acordo com a classificação da OMS: nenhum, leve, moderado, grave, óbito; tipo de serviço de saúde de acordo com os níveis de atenção à saúde que compõem a Rede de Atenção à Saúde (RAS): ambulatorial; hospital; serviço exclusivo de urgência e emergência; outros.

Os dados quantitativos serão extraídos dos estudos selecionados utilizando planilhas do Excel. Isso será feito de forma independente por dois pesquisadores do nosso grupo. Da mesma forma, os dados qualitativos dos editoriais e cartas ao editor serão extraídos e resumidos¹⁷.

Avaliação de risco de viés

O risco de viés na ferramenta de estudos de intervenção não randomizada (ROBINS-I) será utilizado para a literatura científica. Esta ferramenta fornece uma estrutura para avaliar o risco de viés em um único estudo (uma estimativa do efeito de uma intervenção e observação experimental em comparação com outra intervenção em um desfecho específico. Em suma, os domínios e viés abrangidos por esta ferramenta são: 1) Pré-intervenção (viés devido à confusão, viés na seleção dos participantes no estudo); 2) Intervenção/exposição (viés na classificação de intervenções/exposição); 3) Pós-intervenção (viés devido a desvios de intervenções pretendidas, viés devido à falta de dados, viés na medição do desfecho, viés na seleção do resultado relatado). Cada domínio será julgado por seu risco de viés ser baixo, moderado, grave, crítico ou "sem informação" se aplicável^{18,19}.

Estudos da literatura cinzenta, carta aos editores e editoriais serão avaliados utilizando-se a lista de verificação Autoridade, Precisão, Cobertura, Objetividade, Data e Significância (AACODS). Dois revisores independentes avaliarão o risco de viés em todos os estudos selecionados²⁰.

Análise estatística

Serão realizadas análises descritivas para resumir as variáveis quantitativas extraídas dos estudos selecionados utilizando tabelas de frequência com valores absolutos (n) e percentuais (%), medidas de distribuição (média, mediana, mínima e máxima) e dispersão (desvio padrão, intervalo interquartil).

Os dados qualitativos dos estudos originais (ou seja: interpretação final dos autores com intervalos de confiança) e os editoriais serão extraídos e classificados como: 1) Aumento dos relatórios de EAM; 2) Diminuição dos relatórios de EAM; 3) Os relatórios de EAM permaneceram inalterados durante vs. antes da pandemia COVID-19. Se possível, a taxa anual de EAM será calculada como o número de EAM relatado às autoridades de saúde em um determinado país dividido pela população do país que originou os casos e reportado para 100.000 habitantes. Isso será representado graficamente. As tendências de taxas de eventos adversos relatadas às autoridades de saúde durante vs. antes da pandemia COVID-19 serão quantificadas e comparadas por meio de modelos do programa de regressão de ponto de *join linear* versão 4.8.0.1. A significância estatística será julgada de acordo com intervalos de confiança de 95%.

Os resultados serão descritos de acordo com as diretrizes do diagrama de fluxo PRISMA e submetidos à publicação em revista revisada por pares.

Prospero: ID registro: CRD42021251011 em 23 de julho de 2021 – Em análise.

Pontos fortes e limitações do estudo

As bases de dados eletrônicas utilizadas nesta revisão serão pesquisadas sem limitação de linguagem, minimizando o risco de viés de seleção. No entanto, é possível que encontremos apenas um número baixo de estudos publicados e revisados por pares que possam estar associados a uma informação ou um viés de publicação. No entanto, pelo que sabemos, esta revisão sistemática fornecerá a primeira avaliação abrangente dos relatórios de EAM e o impacto da pandemia COVID-19 nesses relatórios. Os resultados contribuirão, então para a farmacovigilância mundial.

Resultados Esperados

Espera-se que com a elaboração da presente revisão sistemática, seja identificado o real impacto da pandemia COVID-19 nas notificações de EAM relatados às autoridades de saúde em nível global, antes e durante à crise sanitária humana. Este será um passo significativo para informar e prevenir tais eventos, pois que seja de nosso conhecimento, esta será a primeira revisão sistemática avaliando o impacto mundial da pandemia COVID-19 sobre o número de relatórios de EAM às autoridades de saúde. Esta revisão também fornecerá uma base de evidências essencial para o desenvolvimento de estratégias e melhorias no número de relatórios de EAM para contribuir diretamente para a farmacovigilância e segurança do paciente em todo o mundo.



Referências

1. World Health Organization (WHO). Patient Safety [Internet]. WHO; 2019. [acesso em 20 set 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
2. World Health Organization (WHO). Medication without harm WHO global patient safety challenge [Internet] Australian (AU): WHO; 2019 [acesso em 20 set 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>
3. World Health Organization (WHO). Draft Global patient safety action plan 2021–2030: towards zero patient harm in health care [Internet]. Geneva (GE): WHO; 2020 [acesso em 21 set 2021]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/patient-safety/1st-draft-global-patient-safety-action-plan-august-2020.pdf?sfvrsn=9b1552d2_4
4. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Medication errors and adverse drug events [Internet]. Fishers Lane (MD); 2019 [acesso em 21 set 2021]. Disponível em: <https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-errors-and-adverse-drug-events>
5. Furini ACA, Nunes AA, Dallora MELV. Notificação de eventos adversos: caracterização dos eventos ocorridos em um complexo hospitalar. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2019;40(spe). DOI: 10.1590/1983-1447.2019.20180317
6. World Health Organization (WHO). Patient Safety Incident Reporting and Learning Systems: technical report and guidance [Internet]. Geneva (GE): WHO; 2020 [acesso em 21 set 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010338>
7. World Health Organization (WHO). Medications without harm-Global Patient Safety Challenge on Medication Safety [Internet]. Geneva (IT): WHO; 2017 [acesso em 20 set 2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf>
8. Noronha JC. Cobertura universal de saúde: como misturar conceitos, confundir objetivos, abandonar princípios. *Perspectivas*. Cad. Saúde Pública. 2013;29(5). DOI: 10.1590/S0102-311X2013000500003
9. World Health Organization (WHO). Patient safety: global action on patient safety. Seventy-second World Health Assembly A72/26 [Internet]. Geneva (GE): WHO; 2019 [acesso em 20 set 2021]. Disponível em: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_26-en.pdf
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Boletim de farmacovigilância nº7: Subnotificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos [Internet]. Brasília (DF): Anvisa; 2019. [acesso em 20 de set de 2021]. Disponível em: [Farmacovigilância: 7º Boletim trata de subnotificação - cosmetovigilância – Anvisa](#)
11. Staines A, Amalberti R, Berwick DM, Braithwaite J, Peter Lachman, Vincent CA. COVID-19: patient safety and quality improvement skills to deploy during the surge. *International Journal for Quality in Health Care*. 2020;33(1). DOI: 10.1093/intqhc/mzaa050
12. Cabral FF, Pereira MB, Borges KDM, Passos ACB, Francelino EV, Monteiro MP, et al. Evento adversos a medicamentos no tratamento da covid-19 no Ceará. *Revista Ciência* [Internet]. 2020 [acesso em 20 set 2021];14(1). Disponível em: [//cadernos.esp.ce.gov.br/index.php/cadernos/article/view/401](http://cadernos.esp.ce.gov.br/index.php/cadernos/article/view/401)
13. Vaismoradi M, Logan PA, Jordan S, Sletvold H. Adverse drug reactions in Norway: A systematic review. *Pharmacy* (Basel). 2019. DOI: 10.3390/pharmacy7030102
14. Li R, Zaidi SRZ, Chen T, Castelino R. Effectiveness of interventions to improve adverse drug reaction reporting by healthcare professionals over the last decade: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2020. DOI: 10.1002/pds.4906
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an update guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71
16. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, et al. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*. Cochrane Training. [E-book] 2020. [acesso em 20 set 2021]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>
17. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart A, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008. DOI: 10.1001/jama.2008.758
18. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies - of Interventions. *BMJ*;2016. DOI: 10.1136/bmj.i4919
19. Sterne JA, Hernán MA, Aileen AM, reeves BC, Higgins JP. Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study. *Cochrane Training* [Internet] 2020. [acesso em 20 set 2021]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-25>
20. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad. Saúde Pública*. 2019;30(8). DOI: 10.1590/0102-311X00148818

