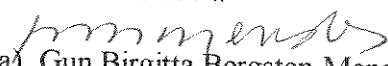


GRACE MIRIAM DE ALMEIDA PFAFFENBACH

Este exemplar corresponde à versão final da
Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação Ciências Médicas da
Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP,
para obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas, área de Ciências Biomédicas do(a)
aluno(a) **Grace Miriam de A. Pfaffenbach**.
Campinas, 14 de abril de 2004.


Prof(a). Dr(a). Gun Birgitta Bergsten-Mendes
Orientadora

OPERACIONALIZANDO CONCEITOS EM
FARMACOEPIDEMIOLOGIA: ESTUDOS DE
UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E DE
FARMACOVIGILÂNCIA

200505246

Orientador: Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten-Mendes

Campinas

2004

GRACE MIRIAM DE ALMEIDA PFAFFENBACH

**OPERACIONALIZANDO CONCEITOS EM
FARMACOEPIDEMIOLOGIA: ESTUDOS DE
UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E DE
FARMACOVIGILÂNCIA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas, para a obtenção do título de Doutor em Ciências, área de concentração em Ciências Biomédicas.

Orientador: Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten-Mendes

Campinas

2004

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

P417o

P417o

Pfaffenbach, Grace Miriam de Almeida

Operacionalizando conceitos em farmacoepidemiologia : estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância / Grace Miriam de Almeida Pfaffenbach. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientador : Gun Birgitta Bergsten-Mendes

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Farmacologia clínica. 2. Hospital. I. Gun Birgitta Bergsten-Mendes. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	711/unicamp
	P417o
V	EX
TOMBO BC/	62204
PROC.	16-26-05
C	☐
D	☒
PREÇO	11,00
DATA	23/02/05
Nº CPD	

Bibid: 341694

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a).

Gun Birgitta Bergsten-Mendes

Membros:

1. Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten-Mendes

2. Profa. Dra. Thaís Helena Abrahão Thomaz Queluz

3. Prof. Dr. Carlos Alberto Lazarini

4. Profa. Dra. Marilisa Berti de Azevedo Barros

5. Prof. Dr. José Antonio Rocha Gontijo

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 14 / 04 / 2004

Aos meus pais Carlos e Mirian e
especialmente minha avó Ana Lília
(*in memoriam*) que tanto me apoiaram
entusiasticamente nos momentos mais
decisivos

“I pray thee, bless me and grant me wide territories. May thy hand be with me, and do me no harm, I pray thee, and let me be free from pain; and God granted his petition” I Chron 4: 10

Agradecimentos

Existem pessoas que são marcos em nossas vidas, se transformam em referências para o futuro, exemplos a serem seguidos. Gostaria de poder inicialmente expressar meu carinho à minha orientadora Profa. Gun, que me ensinou desde os primórdios o raciocínio científico, como planejar, executar, analisar e concluir um plano de pesquisa. Os anos de trabalho árduo com ela me prepararam para a jornada que se descortina em meu horizonte. Mas antes de tudo gostaria de poder agradecer os momentos de crescimento espiritual, de amizade e de companheirismo, pois esta será a grande riqueza que levarei para a vida. A preparação que ganhei como ser humano certamente será o diferencial que tentarei reproduzir na minha caminhada científica.

Gostaria de expressar meu agradecimento ao Prof. Dr. Morten Andersen do Klinisk Farmakologi, Odense Universitet, Dinamarca, pelo período de trabalho sob sua orientação, pelos ensinamentos e pela gentileza dispensada.

Ao Prof. Dr. Lars Gran, do Klinisk Farmakologi, Odense Universitet, Dinamarca, que tão gentilmente me recebeu no departamento sob sua responsabilidade e que viabilizou meu trabalho com o Prof. Dr. Morten Andersen. Ao Prof. Dr. Kim Brøsen por seu apoio e incentivo.

Aos professores Dra Júlia Prado-Franceschi e Dra Albetiza Lôbo de Araújo que desde minha graduação desempenharam papel fundamental no meu crescimento profissional. Obrigada também pela amizade e os momentos tão especiais partilhados ao longo destes anos.

Aos meus irmãos Carlos (Teco), Liliane e Viviane pelo apoio e solidariedade em todos os momentos.

Às amigas Adriana Safioti de Toledo e Wietske Meyiring pelo companheirismo em todo o tempo.

Aos funcionários e colegas do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Aos colegas e funcionários do Klinisk Farmakologi, Odense Universitet, Dinamarca que tão gentilmente me acolheram.

À Disciplina de Medicina Interna, Departamento de Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, que permitiu que eu desenvolvesse parte de minha tese na Enfermaria Geral de Adultos.

À CAPES e FAEP-UNICAMP pelo suporte financeiro durante a execução deste trabalho.

A todos os funcionários do curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela ajuda e compreensão.

Sumário

	Página
Lista de Figuras.....	xix
Lista de Tabelas.....	xxi
Lista de Quadros.....	xxv
Resumo.....	xxvii
Abstract	xxix
1.0. Introdução.....	31
<i>1.1. Desenvolvimento de fármacos.....</i>	<i>35</i>
<i>1.2. Uso Racional de Medicamentos.....</i>	<i>39</i>
<i>1.3. Estudos de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância.....</i>	<i>42</i>
<i>1.3.1. Desenhos de estudos utilizados em Farmacovigilância.....</i>	<i>48</i>
<i>1.3.1.1. Notificação espontânea.....</i>	<i>48</i>
<i>1.3.1.2. Monitoramento intensivo de pacientes.....</i>	<i>50</i>
2.0. Justificativas.....	53

Parte I: Estudo de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância em Contexto Hospitalar.....	57
3.0. Objetivos.....	59
3.1. <i>Geral.....</i>	59
3.2. <i>Específicos.....</i>	59
3.2.1. <i>Traçar o perfil de morbidade.....</i>	59
3.2.2. <i>Traçar o perfil de utilização de medicamentos antes da internação.....</i>	59
3.2.3. <i>Farmacovigilância.....</i>	59
4.0. Hipóteses.....	60
5. 0.Sujeitos e Métodos.....	60
5.1. <i>Desenho do Estudo.....</i>	60
5.2. <i>Tamanho Amostral.....</i>	61
5.3. <i>Seleção dos Sujeitos.....</i>	62
5.4. <i>Conceitos e Variáveis.....</i>	62
5.5. <i>Critérios de Elegibilidade.....</i>	64
5.6. <i>Critérios de Exclusão.....</i>	65
6.7. <i>Critérios para Avaliação da RAM.....</i>	65
5.8. <i>Instrumentos para a Coleta de Dados.....</i>	66
5.9. <i>Coleta e Processamento de Dados.....</i>	67

	Página
<i>5.10. Acompanhamento dos Sujeitos.....</i>	68
<i>5.11. Critérios para Descontinuação.....</i>	68
<i>5.12. Análise dos Dados.....</i>	68
<i>5.13. Aspectos Éticos.....</i>	69
6.0. Resultados.....	70
<i>6.1. Primeira Fase.....</i>	70
<i>6.2. Segunda Fase.....</i>	73
7.0. Discussão.....	80
8.0. Conclusões.....	83
Parte II: Uso de antipsicóticos em Funen County – Dinamarca, de 1993 a 1999.	85
9.0. Uso de Antipsicóticos.....	87
10.0. Objetivos Gerais.....	89
<i>10.1. Específicos.....</i>	89

	Página
11.0. Justificativas.....	90
12.0. Sujeitos e Métodos.....	91
<i>12.1. Desenho do Estudo.....</i>	<i>91</i>
<i>12.2. Fonte de Dados.....</i>	<i>91</i>
<i>12.3. Critérios de Inclusão.....</i>	<i>91</i>
<i>12.4. Classes terapêuticas a serem avaliadas.....</i>	<i>92</i>
<i>12.5. Variáveis.....</i>	<i>92</i>
<i>12.6. Seguimento dos Indivíduos.....</i>	<i>93</i>
<i>12.7. Análise.....</i>	<i>93</i>
<i>12.8. Aspectos Éticos.....</i>	<i>95</i>
13.0. Resultados.....	96
14.0 Discussão.....	115
15.0. Conclusão Geral.....	119
16.0 Referências Bibliográficas	123
17.0. Apêndices.....	145
<i>17.1 Reações adversas como determinantes da admissão hospitalar.....</i>	<i>146</i>

<i>17.2. Reações adversas durante a hospitalização.....</i>	150
<i>17.3. Estudos de utilização de medicamentos antes da hospitalização.....</i>	152
<i>17.4. Estudos de utilização de medicamentos durante a hospitalização.....</i>	153
<i>17.5. Protocolo de Uso de medicamentos antes da hospitalização.</i>	155
<i>17.6. Protocolo de Notificação de Reação Adversa a Medicamentos</i>	157
18.0. Artigo Original.....	159

Lista de Figuras

	Página
Figura 1: O processo do desenvolvimento de novos medicamentos.....	37
Figura 2: Intensidade terapêutica (DDD/ 1000 habitantes/ dia).....	45
Figura 3: Distribuição do número de diagnósticos por paciente segundo estrato etário.....	76
Figura 4: Prevalência de antipsicóticos por 1000 habitantes, por tipo de antipsicótico, por ano	105
Figura 5: Incidência de antipsicóticos por 1000 habitantes de acordo com o tipo de antipsicótico, por ano.....	106

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 1: O processo dos Ensaios Clínicos.....	39
Tabela 2: Enfermagem Geral de Adultos - 1997. Distribuição dos estratos etários de acordo com sexo.....	71
Tabela 3: Distribuição dos seis diagnósticos de internação hospitalar mais frequentes segundo sexo e estrato etário não idoso/ idoso.	75
Tabela 4: Distribuição do número de medicamentos prescritos e ou utilizados como automedicação nos 15 dias anteriores à internação segundo estratos etários.....	77
Tabela 5: Distribuição dos oito medicamentos mais usados antes da internação de acordo com a idade.....	78
Tabela 6: Reações adversas a medicamentos relacionadas com a admissão hospitalar.....	79
Tabela 7: Prevalência e incidência de antipsicóticos por 1000 habitantes por ano.....	97
Tabela 8: Prevalência de antipsicóticos por 1000 habitantes de acordo com sexo e ano.....	98
Tabela 9: Incidência de antipsicóticos por 1000 habitantes, por sexo, por ano.....	99
Tabela 10: Prevalência de antipsicóticos por 1000 habitantes de acordo com o grupo etário e ano.....	100

Tabela 11: Prevalência de antipsicóticos por 1000 habitantes por ano entre os pacientes com idade igual ou superior a 70 anos ou inferior a 70 anos.....	101
Tabela 12: Incidência de antipsicóticos por 1000 habitantes, por grupo etário, por ano.....	102
Tabela 13: Incidência de antipsicóticos por 1000 habitantes, em pacientes com idade igual ou superior a 70 anos ou inferior a 70 anos, de acordo com ano.....	103
Tabela 14: Dose definida diária (DDD/1000 hab/dia) de antipsicóticos de acordo com estratos etários por ano.....	107
Tabela 15 : Dose definida diária (DDD/1000 hab/dia) de antipsicóticos de acordo com estratos etários, por ano.....	108
Tabela 16: Dose definida diária (DDD/1000 hab/dia) de antipsicóticos, de acordo com sexo e ano.....	109
Tabela 17: Dose definida diária (DDD/1000 hab/dia) de acordo com o tipo de antipsicótico.....	110
Tabela 18: Percentual de mudanças de um antipsicótico para outro durante o período de estudo.....	111

Tabela 19: Análise do tempo de uso da levomepromazina, usando a tábua de vida para análise durante o período de estudo.....	113
Tabela 20: Análise do tempo de uso do zuclopentixol, usando a tábua de vida para análise durante o período de estudo.....	114

Lista de Quadros

Página

Quadro 1: Enfermaria Geral de Adultos - 1997. Distribuição dos diagnósticos pelos capítulos da CID-9.	72
--	----

Resumo

Em todas as fases do processo de desenvolvimento de um novo medicamento a questão da segurança e do perfil de reações adversas é sempre objeto de muita atenção. Quando um medicamento entra na fase de pós-comercialização pequeno número de pacientes foi exposto ao novo medicamento. Os padrões da relação prescrição/ indicação de medicamentos e a frequência de RAM que levam a hospitalização de pacientes no Brasil não são descritas na literatura indexada, também não se tem notícia de muitos trabalhos utilizando grandes bancos de dados para avaliar consumo de antipsicóticos. Objetivou-se determinar a frequência de RAM e o padrão de uso de medicamentos antes da hospitalização, realizado em um hospital escola de atenção terciária à saúde. O primeiro estudo constou de duas fases distintas, sendo a primeira análise dos diagnósticos que levaram à admissão hospitalar na enfermaria de Medicina Interna em 1997. E a segunda em 1999, foi o monitoramento intensivo das RAMs de pacientes internados. Durante quatro meses registrou-se os medicamentos usados nos 15 dias que antecederam a internação e os padrões de morbidade dos pacientes da enfermaria. RESULTADOS Em 1997 ocorreram 938 internações, 53,4% de pacientes masculinos, com 1,1 diagnóstico por internação e nenhum diagnóstico de RAM. Na segunda fase do estudo, dos 135 pacientes, 52% do sexo feminino, 92% usaram medicamentos antes da internação, a média de uso de medicamentos foi de 3,7. RAM foi responsável por ou teve participação em 6,6% das internações. CONCLUSÕES: O monitoramento intensivo de pacientes estimulou a notificação de RAM e pode servir como um recurso didático importante na formação dos profissionais de saúde quanto ao uso racional de medicamentos. O segundo estudo teve por objetivo analisar e interpretar dados de utilização de antipsicóticos usando os registros que provêm de banco

de dados de consumo de medicamentos. Foi realizado estudo retrospectivo de utilização de medicamentos com os dados de um banco de dados dinamarquês, o *Odense Pharmacoepidemiological Database* (OPED) entre os anos de 1993 a 1999.

RESULTADOS: A prevalência do uso destes medicamentos vem caindo significativamente, em 1993 foi de 31,67‰ e em 1999 foi de 24,99‰. Do mesmo modo a incidência vem se decaindo, em 1994 era de 9,98‰ e em 1999 de 7,41‰. O medicamento mais utilizado em 1999 para não idosos foi a levomepromazina enquanto para os idosos foi o zuclopentixol. Mulheres usam doses maiores de antipsicóticos do que homens.

CONCLUSÃO: Nos últimos anos o mercado farmacêutico dinamarquês sofreu alterações com a introdução de novos antidepressivos. Uma vez que antipsicóticos poderiam estar sendo utilizados no tratamento de certos tipos de depressão, tal fato poderia justificar ao menos parcialmente a queda no consumo de antipsicóticos, aliados a realização de medidas educativas voltadas para os médicos de família, que tiveram por objetivo a promoção do uso racional de medicamentos.

CONCLUSÃO GERAL: Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância são importantes ferramentas para garantir uma terapêutica mais segura e racional e racionalidade na alocação dos recursos disponíveis aos diversos níveis dos serviços de saúde. Respondem questões importantes no que tange a segurança e eficácia dos medicamentos.

Abstract

BACKGROUND: In all phases of the process of development of a new medicine the drug safety and the profile of adverse drug reactions it is always object of a lot of attention. Though, even with all the methodological concerns, when a drug goes to the post-marketing phase, a small number of patients were exposed indeed to the new drug. Pharmacoepidemiology uses as tool mainly the Drug Utilization Studies (DUS) and the Pharmacovigilance studies (FV). Two studies were proposed. The first was a hospital-based intensive monitoring and the second was a DUS about antipsychotic consumption. **FIRST STUDY:** The first study was carried out in two steps. The first step, evaluated the Internal Medicine ward's morbidity patterns available in the hospital register system during 1997. The second step was carried out in 1999 when a hospital-based intensive monitoring program was performed during a 4 months period. Patients admitted to this ward were interviewed for the drugs used during 15 days before admission, their morbidity patterns were described in detail, and the possibility of adverse drug reactions being the cause of hospital admission was evaluated. **RESULTS:** In 1997, the Internal Medicine ward had 938 hospital admissions, 53,4% were male admissions and a median of 1.1 diagnoses per admission. No adverse drug reaction diagnose' was found. The hospital-based intensive monitoring showed 135 patients that met the criteria's selection, 52% were female, 92% of the patients used drugs before the hospital admission, and 42% of these were self-medication. The median of drug use was 3.7. Adverse drug reaction was implicated in 6.6% of hospital admissions. **CONCLUSIONS:** The hospital-based intensive monitoring improved the reporting of drug adverse reactions and it is an important teaching source for the rational drug use. **SECOND STUDY:** It analyzed data of antipsychotic drugs

consumption using the registrations that came from database of consumption of drugs. Retrospective study of done in Denmark using the data of Odense Pharmacoepidemiological Database (OPED) among the years from 1993 to 1999. RESULTS: The prevalence of the use of these drugs is falling significantly, in 1993 it was of 31,67‰ and in 1999 it was of 24,99‰. In the same way the incidence is falling too, in 1994 it was of 9,98‰ and in 1999 of 7,41‰. Women used higher doses of antipsychotic than men when consider the Defined Daily Dose (DDD) per 1,000 inhabitants. CONCLUSION: In the last years the Danish pharmaceutical market suffered alterations with the introduction of new antidepressants. Once antipsychotics potentially could be being used in the treatment of certain depression types, such fact could justify the fall at least partially in the antipsychotic consumption and allies the accomplishment of educational measures for the family doctors focusing the rational use of drugs that had been held. GENERAL CONCLUSION: DUS and FV they are important tools for a safer and rational therapeutics, being added this, the rationality in the allocation of the available resources at all levels of the health services. They answer important concerns about the safety and effectiveness of the drugs.

INTRODUÇÃO

“Primum non nocere”

1. Introdução

1.1. Desenvolvimento de fármacos

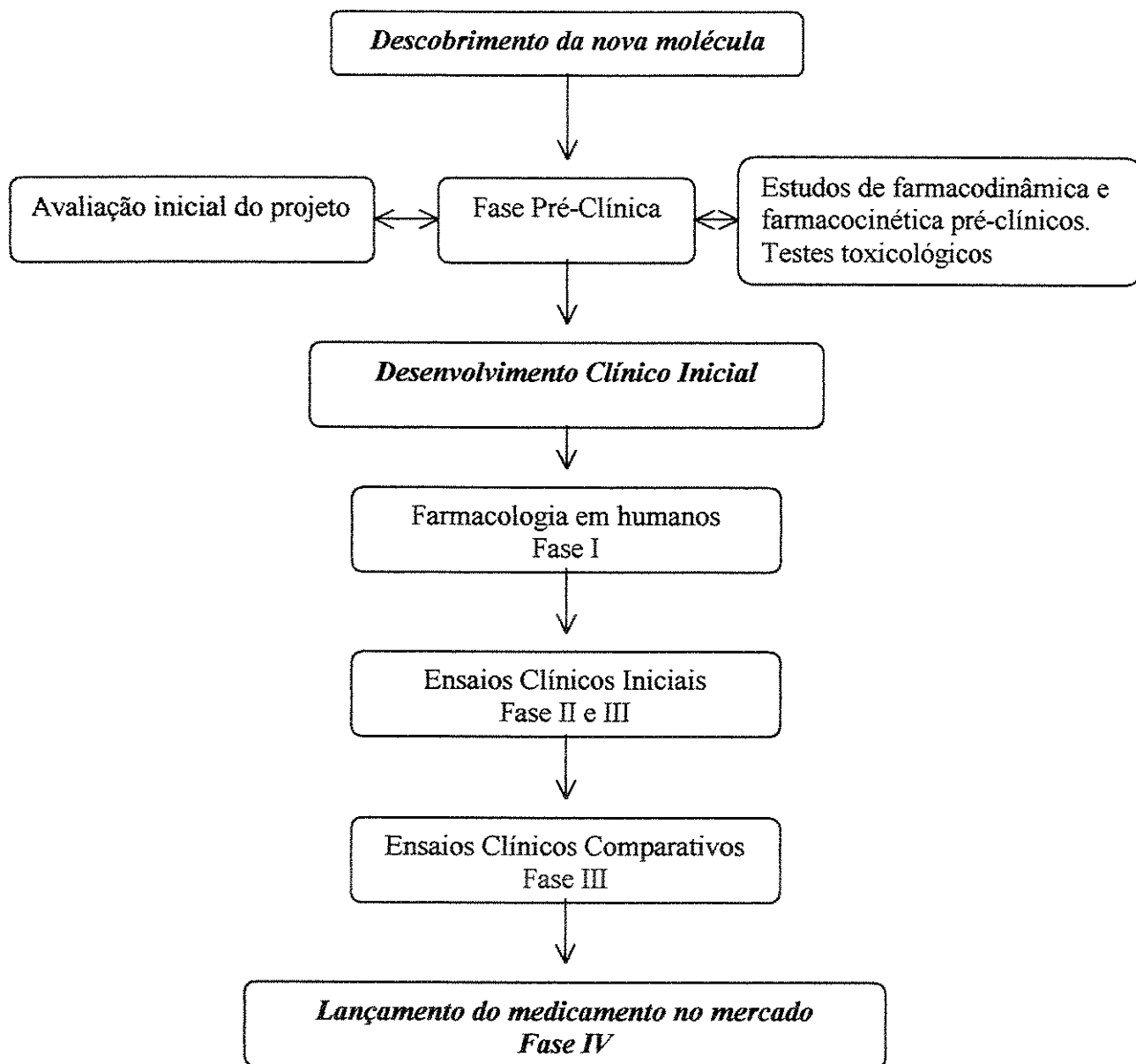
Desde o século XIX, quando os primeiros medicamentos começaram a ser produzidos, até os dias de hoje o processo de desenvolvimento de novos medicamentos foi-se modificando, incorporando as mudanças nas legislações para seu registro e comercialização. O medicamento deixou de ser um produto de origem natural e preparado artesanalmente para ser produzido em escala industrial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS, ACCIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD - AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE, 2001).

A inovação farmacêutica deve primeiramente trazer benefício à população, mas dependendo das circunstâncias, também pode oferecer riscos. A história da regulamentação dos medicamentos sempre esteve ligada à história das reações adversas a medicamentos. Foi sempre após a um grande “desastre” que ocorreu uma modificação na legislação dos medicamentos (STROM, 1994). O desastre da talidomida foi sem dúvida, o divisor de águas no que se refere ao estudo das reações adversas a medicamentos e na legislação dos medicamentos. Em 1961 a talidomida começou a ser comercializada como um novo hipnótico para ser usado durante a gestação, mas em 1962 foi retirada do mercado por causa da sua relação com casos de focomelia. Estudos posteriores demonstraram que a talidomida não era segura por causa da sua teratogenicidade (LAPORTE, BAKSAAS, LUNDE, 1993).

Recentemente a agência americana reguladora de alimentos e medicamentos, a *Food and Drug Administration* (FDA), lançou uma lista com todos os medicamentos

retirados do mercado entre 1997 e 2001. Foram retirados 13 princípios ativos e a lista relacionava o ano de introdução do medicamento no mercado farmacêutico e ano de sua retirada, bem como sua indicação e quais foram os riscos associados ao medicamento. As datas de aprovação do medicamento variaram entre os anos de 1973 a 2000 e o tempo de permanência no mercado variou de um ano até 24 anos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2002). Esta lista indica que nem sempre os riscos relacionados com o uso de medicamentos são detectados precocemente e que pode levar anos até que se chegue a retirar o produto do mercado farmacêutico.

Para compreendermos como tais problemas ocorrem é preciso entender o processo do desenvolvimento de novos fármacos. Atualmente o processo do desenvolvimento de um novo medicamento passa por duas grandes etapas. A primeira, chamada de pré-clínica, se inicia a partir do descobrimento de uma nova molécula e da sua caracterização físico-química. Os estudos pré-clínicos são desenvolvidos *in vitro* e em modelos animais, onde se verifica o mecanismo de ação, a toxicidade, o potencial de mutagênese, carcinogênese e teratogênese, etc do medicamento. A segunda etapa é a etapa clínica, onde três fases conhecidas como ensaios clínicos de fase I, II e III são desenvolvidos, seguidos então do lançamento do produto no mercado, dando início à fase de pós-comercialização, fase IV ou farmacovigilância (figura 1) (LAPORTE, BAKSAAS, LUNDE, 1993; WANING & MONTAGNE, 2001).



Adaptado: LAPORTE, BAKSAAS, LUNDE, 1993.

Figura 1: O processo do desenvolvimento de novos medicamentos.

Em todas as fases do processo de desenvolvimento de um novo medicamento a questão da segurança e do perfil de reações adversas é sempre objeto de muita atenção. Todavia, mesmo com todos os cuidados metodológicos, quando um medicamento entra na fase de pós-comercialização, um pequeno número de pacientes foi exposto efetivamente ao novo medicamento (tabela 1). Se considerarmos que, ao se realizarem os ensaios clínicos todos os cuidados foram tomados ao desenhar e conduzir o estudo, estas premissas não garantem uma extrapolação direta para que outros grupos de pacientes possam usar o medicamento com a mesma segurança e eficácia encontradas nos grupos de pacientes que participaram dos ensaios clínicos, como por exemplo, os pacientes com múltiplas patologias e usando vários medicamentos, os em tratamento crônico, os idosos, as crianças ou as gestantes. As populações nem sempre são homogêneas em suas características e nem sempre fazem uso do medicamento de modo controlado como nos ensaios clínicos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1999).

É somente através dos estudos de fase IV, quando o medicamento é usado em larga escala, que se pode assegurar a segurança e eficácia do mesmo. Quando um medicamento entra na fase de pós-comercialização, o número de pacientes expostos ao medicamento aumenta cerca de 1.000% (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1999). Desta forma, a probabilidade de se observar um evento adverso não relatado nos ensaios clínicos é bem alta. Estas novas informações poderão alterar o perfil de segurança e eficácia do medicamento, podendo levar a uma alteração de seu status frente às agências reguladoras de medicamentos. Não bastando que o medicamento passe a ser utilizado em uma população mais heterogênea; quando o novo medicamento é comercializado, muitas vezes é usado para indicações diferentes daquela para qual foi desenvolvido (FOOD AND

DRUG ADMINISTRATION, 1999). Este tipo de prática poderá levar a problemas não previstos no seu registro e gerar a necessidade de ajustes por parte das autoridades reguladoras. Estas considerações reforçam o conceito de que medicamentos devem ser usados de modo racional, para que possam trazer a melhor relação de benefício, risco e custo para o paciente.

Tabela 1: O processo dos Ensaios Clínicos.

Fases		Número usual de pacientes	Tempo do estudo
I	Ensaios Clínicos em voluntários sadios para determinar a segurança e a farmacocinética do medicamento.	~ 20 a 80	Vários meses até 1 ano
II	Ensaios Clínicos em pacientes com diagnóstico da patologia em estudo, para determinar a dosagem, segurança e eficácia.	50 a 10^3	Vários meses a 2 anos
III	Ensaios Clínicos em larga escala para determinar definitivamente a segurança e eficácia em pacientes.	10^3 a 10^4	1 a 4 anos

Adaptado: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION 1999; WANING & MONTAGNE, 2001.

1.2. Uso Racional de Medicamentos

Nos últimos anos muito se falou sobre quais seriam as medidas efetivas para que se observe o uso racional de medicamentos. Algumas publicações tiveram como objetivo principal ou secundário de difundir os conceitos do uso racional de medicamentos aos profissionais da saúde e ou aos administradores da saúde (DE VRIES, HENNING,

HOGERZEIL, FRESLE, 1994; TOMSON, WESLING, TOMSON, 1994; BARROS, 1995; LE GRAND, HOGGERZEIL, HAAIJER-RUSKAMP, 1999; SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS, ACCIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD - AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE, 2001; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000a). O uso racional implica em algumas premissas que o clínico deve ter incorporado em sua prática habitual. Estas premissas são: os pacientes devem receber o tratamento farmacológico mais adequado, ou seja, com a dose mínima eficaz e pelo período de tempo correto; é preciso ter certeza do diagnóstico e compreender a fisiopatologia da doença; é preciso compreender a farmacologia das alternativas farmacoterapêuticas disponíveis; é necessário estabelecer metas para avaliação da eficácia e da segurança do tratamento, e ter predisposição de alterar a terapêutica instituída quando esta se mostrar ineficaz ou tóxica (NIERENBERG, MELMON, 1992). Nem sempre o uso racional de medicamentos implica em economia direta. No Reino Unido considerou-se que se os médicos de família prescrevessem para os pacientes asmáticos mais corticóides por via inalatória e menos broncodilatadores haveria aumento com os custos de medicamentos, mas de modo indireto a economia seria maior, pois levaria a uma redução das mortes evitáveis e queda no número de internações (GILLEY, 1994).

O impacto do uso indiscriminado de medicamentos leva a conseqüências para o paciente, para o sistema de saúde e para a sociedade como um todo, e o seu ônus não é admissível. No entanto o médico não é o único responsável pelo uso racional de medicamentos. Os fatores que influenciam a prescrição são muitos.

O processo do uso de medicamentos se inicia com as percepções culturais que uma sociedade tem a respeito do medicamento, passam pela formação médica, regime de trabalho, as características do médico e as fontes disponíveis de informação sobre medicamentos, a estrutura do sistema de saúde, os aspectos econômicos ligados à produção, distribuição, venda, promoção e aquisição dos medicamentos e, finalmente, as demandas e as percepções do consumidor de medicamentos, ou seja, o paciente (HEMMINKI, 1974; HEMMINKI, 1975; WILLIAMSON, 1975; LILJA, 1976; HEMMINKI, 1976; CHRISTENSEN, 1979; AVORN, CHEN, HARTLEY, 1982; GILLEY, 1994; HAAIJER-RUSKAMP & HEMMINKI, 1993; BARROS, 1995; LE GRAND, HOGERZEIL, HAAIJER-RUSKAMP, 1999; SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS, ACCIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD - AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE, 2001).

A Farmacologia Clínica, especialmente na Europa, deu nas últimas décadas importantes contribuições para a compreensão de como os medicamentos são utilizados, difundindo os conceitos dos estudos de utilização de medicamentos. Este trabalho teve início com um grupo informal de *experts* da Organização Mundial da Saúde, mais tarde organizado como o Grupo Europeu de Pesquisa em Utilização de Medicamentos, o *European Drug Utilization Research Group*- EuroDurg (DUKES, 1993).

Uma nova área de conhecimento, a Farmacoepidemiologia, surgiu como uma das respostas necessárias para que o uso de medicamentos pudesse ser estudado em populações, proporcionando instrumentos capazes de avaliar o impacto do uso de medicamentos e, quando necessário, propondo intervenções para sua racionalidade, contribuindo com informações sobre eficácia, segurança e o custo dos tratamentos. A Farmacoepidemiologia

usa como ferramenta de trabalho principalmente os estudos de utilização de medicamentos (EUM) e os estudos de farmacovigilância (FV).

1.3. Estudos de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância

Os EUM vêm sendo desenvolvidos pela indústria farmacêutica durante as últimas décadas e têm como principal função municiar a indústria com informações sobre o consumo dos medicamentos e do comportamento dos prescritores. Este tipo de atividade tem sido também chamado de pesquisa de mercado, onde firmas criam banco de dados para vender informações para a indústria farmacêutica (BJORNSEN, SERRADELL, HARTZEMA, 1999). Os estudos de FV produzidos pela indústria são voltados, em sua maioria, para os estudos sobre eficácia e risco. Porém, no meio acadêmico, somente após o desastre da talidomida é que os EUM e os estudos de FV começaram a ser sistematicamente realizados (WADE, 1979). A partir deste episódio foram desenvolvidos vários trabalhos que buscaram responder diversas questões a respeito de medicamentos, tanto no âmbito da farmacologia clínica, da sociologia, da economia, da política de medicamentos, etc.

Em 1977 a Organização Mundial de Saúde definiu utilização de medicamentos como sendo: a comercialização, a distribuição, a prescrição e o uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial nas consequências médicas, sociais e econômicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1977). Assim, EUM são ferramentas que servem para analisar, avaliar e monitorar as questões relacionadas ao medicamento, não apenas os seus aspectos médicos, mas também seus aspectos sociais e econômicos, subsidiando a

discussão de uma política de medicamentos, e em um âmbito mais amplo, de uma política de saúde (BAKSAAS & LUNDE, 1986). Os EUM contribuem para a promoção de uma prescrição mais racional na medida em que orientam intervenções educacionais e regulamentadoras baseadas em problemas levantados pelos estudos.

Os EUM fazem parte dos estudos de fase IV ou de vigilância pós-comercialização. Têm-se mostrado adequados para se estimar os riscos a que a população está exposta quando faz uso de medicamentos, bem como os benefícios do seu emprego. Permitem conhecer quais são os fatores que influenciam as atitudes relativas à prescrição ou o consumo de medicamentos, quantificar o uso inadequado de medicamentos, estudar as causas da não adesão ao tratamento, determinar o abuso de medicamentos, estabelecer o resultado de medidas educativas, estabelecer a relação de custo/ benefício/ segurança de um medicamento, bem como orientar de modo mais eficaz a alocação de recursos orçamentários para uma política de medicamentos. É também uma abordagem que possibilita conhecer, comparar e aprimorar os hábitos de diferentes grupos de prescritores, por meio da análise da escolha do medicamento e da forma com que foi proposto seu uso (indicação, dose, intervalo e tempo de tratamento), também permite conhecer os efeitos adversos a curto e ao longo prazo, quais são os fatores de risco associado com a predisposição genética, as doenças e o meio ambiente, nutrição, sexo, idade, gestação, lactação, etc. (WADE, 1979; BAKSAAS & LUNDE, 1986; LAPORTE et al., 1993; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000a; MEINERS, BERGSTEN-MENDES, 2001; FONSECA, FONSECA, BERGSTEN-MENDES, 2002).

EUM podem ser quantitativos e ou qualitativos. Os primeiros estudos realizados foram quantitativos e descritivos, muitas vezes relacionados com os custos para os sistemas

de saúde. Entre os estudos quantitativos os estudos de BERGMAN, 1979, BAKSAAS, 1979, HALLAS, J & NISSEN, 1994, KROKSTAD, GJELSVIK, MJELVA, 1995; ROSHOLM, HALLAS, GRAM, 1993, HALLAS, 1996 e de ROSHOLM, GRAM, ISACSSON et al. 1997, todos fizeram uso de uma medida padronizada para quantificar o consumo de medicamentos em determinadas populações, a dose definida diária (DDD).

O consumo de medicamentos pode ser expresso de várias maneiras, tais como analisar o número de comprimidos dispensados, o número de embalagens vendidas, a dose média de um dado medicamento dispensada por paciente, o número de itens em uma prescrição, etc. A DDD foi desenvolvida para que pudessem ser feitas comparações, já que as unidades de medida de consumo de medicamentos podem variar de um local para outro e não permitem a comparação entre grupos distintos. É uma medida arbitrária desenvolvida pelo Comitê Nórdico de Medicamentos, o *Nordic Council on Medicines* da Noruega, que foi adotada pela Organização Mundial de Saúde como sendo uma medida para a comparação das estatísticas de consumo de medicamentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2000). Parte do princípio de que um medicamento pode ser expresso na relação entre a sua dose diária prescrita na sua indicação terapêutica mais comum. Por exemplo, o diazepam tem sua DDD de 10 mg. Se um indivíduo usa 2 DDDs, significa que está tomando o dobro da dose diária recomendada, ou seja 20 mg. Agora se a dimensão tempo for adicionada a DDD, um consumo de 2 DDDs de diazepam em uma determinada população por um determinado período de tempo poderá ser ou não considerado alto. Também foi desenvolvida uma forma de classificação de medicamentos para que fosse possível a comparação entre diferentes países. A Classificação Química Anatômica,

Anatomical Chemical Classification (ATC), é o sistema de classificação recomendado para os estudos na área de medicamentos e permite que se faça comparações qualitativas entre medicamentos, independente das diferenças entre países, regiões e ou através do tempo (WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Quando se aplica o conceito da DDD para se expressar consumo de medicamentos em uma população conhecida obtêm-se o que se chama de intensidade terapêutica (DDD/paciente/ dia) (figura 2). Este tipo de medida tem sido amplamente utilizada, como um instrumento aliado da saúde pública, entre os países nórdicos que têm grande tradição na avaliação global de medicamentos. (BERGMAN, 1979; BAKSAAS, 1979; HALLAS, J; NISSEN, 1994; ROSHOLM, HALLAS, GRAM, 1993; HALLAS, 1996; ROSHOLM, GRAM, ISACSSON et al. 1997).

$$\frac{\text{Quantidade de medicamento vendida em um ano (mg)}}{\text{DDD (mg) x 365 dias x número de habitantes}} * 1000 \text{ habitantes}$$

Figura 2: Intensidade terapêutica (DDD/ 1000 habitantes/ dia)

Já os estudos qualitativos buscam completar as informações quantitativas iniciais com dados sobre a adequação da prescrição, sobre os hábitos dos prescritores, adesão ao tratamento por parte do paciente, etc (CAPELLÀ, 1993). Atualmente existem formas padronizadas para se avaliar o uso de medicamentos, propondo critérios de adequação. Existem algoritmos para que a prescrição, quando analisada em conjunto com outras informações tais como sexo, idade, diagnósticos, possa ter determinada sua adequação (HANLON et al., 1992; HICKEY, 1996; OBORNE et al., 1997). As avaliações qualitativas desenvolvidas nos estudos de utilização de medicamentos têm abordado vários temas e que passam por estudos relacionados às atitudes dos médicos e ou dos pacientes frente ao medicamento, abrangendo aqui estudos de adesão aos tratamentos ou aos *guidelines* de tratamento; protocolos institucionais, aspectos sociais, econômicos, etc (STOLEY et al., 1972; HEMMINKI, 1974; CROOKS, 1983; KROKSTAD, GJELSVIK, MJELVA, 1995; MONANE, DIPIKA, NAGLE, et al., 1998; PRADO, LIMA, GOMES, BERGSTEN-MENDES, 2002).

A FV tem por objeto de estudo a detecção, a avaliação, a compreensão e a prevenção dos riscos dos efeitos adversos dos medicamentos nas populações e seus instrumentos de investigação podem ser clínicos, epidemiológicos, experimentais ou diagnósticos (BÉGAUD, 1997). Estes conhecimentos são importantes para que se possa usar de modo racional um medicamento, promovendo uma terapêutica mais adequada às necessidades dos pacientes, evitando riscos desnecessários. Muitos efeitos adversos a medicamentos ocorrem raramente e sua toxicidade não é previsível através de experimentos em animais ou em ensaios clínicos controlados. Então o objetivo principal de um monitoramento de reações adversas a medicamentos é definir, o mais rápido possível, a

capacidade de um medicamento produzir efeitos indesejáveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1969).

Reação adversa a medicamento (RAM) é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento com finalidades terapêutica, profilática ou diagnóstica nas doses normalmente recomendadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1969). O termo exclui superdosagens (acidentais ou tentativas de suicídio) ou ineficácia do medicamento para o tratamento proposto.

O estudo sistemático das reações adversas a medicamentos poderá fornecer informações importantes através de estudos quantitativos ou qualitativos sobre a eficácia absoluta ou relativa de um fármaco em questão. Entre os estudos quantitativos poderá ser estudada a existência do efeito desejado de um fármaco. Já os estudos qualitativos poderão avaliar a magnitude dos efeitos desejados, a variação dos regimes de administração dos medicamentos, características da indicação, características dos pacientes como idade, sexo, raça, etc (STROM et al., 1985). Entre as possibilidades de investigação em FV se encontra a avaliação do impacto que uma terapia pode ter dependendo das condições em que foi empregada, podendo-se avaliar e identificar qual foi a relevância do medicamento em um tratamento a curto e longo prazo. Pode-se também estudar a eficácia e a toxicidade de um medicamento sob as condições normais de seu uso considerando, entre outros fatores, a variável doença e adesão ao tratamento proposto (WARDELL et al., 1979).

1.3.1. Desenhos de estudos utilizados em Farmacovigilância

Entre as abordagens mais frequentes em FV dois tipos são muito utilizadas: a notificação espontânea de RAM e o monitoramento intensivo de pacientes em hospitais. Estudos de coorte, de caso controle e ad hoc também podem ser utilizados em FV.

As informações coletadas sobre RAM durante a fase de pré-comercialização são muitas vezes incompletas. É preciso que cada país desenvolva atividades de FV devido à existência de diferenças no padrão da ocorrência das RAM. Informações relevantes para um país poderão não ser relevantes para outro, onde a circunstância de uso poderá ser diferente. No entanto, quando não há este tipo de informação, pode ocorrer um tempo excessivamente longo para que medidas sejam tomadas pelas autoridades reguladoras de medicamentos, pelos médicos, pelos farmacêuticos, pelos pacientes e as companhias farmacêuticas (UPPSALA MONITORING CENTRE, 2000).

1.3.1.1. Notificação espontânea

A notificação espontânea de RAM caracteriza-se geralmente pela coleta de notificações de relatos de RAM, notificados espontaneamente às autoridades sanitárias de um local ou país. Os relatos espontâneos têm sido a fonte de informação mais precisa para a detecção de novas reações adversas a medicamentos (VENNING, 1983; WIHOLM, 1992; WIHOLM, 1994), especialmente as RAM não previsíveis (WIHOLM, 1992).

Existe atualmente um sistema internacional de notificação espontânea de RAM, e sua sede é em Upsala, Suécia. Trata-se de um centro colaborador da Organização Mundial de Saúde que tem como função armazenar as informações sobre RAM. O sistema

internacional de monitoramento de medicamentos foi desenhado com o propósito de ser um sistema capaz de gerar sinais através da notificação espontânea de RAM para a detecção de eventos raros (WIHOLM, OLSSON, MOORE et al., 1994). A geração de sinais pode ganhar força quanto maior o número de notificações e de diversas origens for o sinal e assim desencadear alertas ou mesmo podem ser usados na geração de hipóteses que levem à condução de estudos mais específicos, também são importantes quando usados na regulamentação dos medicamentos, servem de informação sobre RAM e podem ser usados na educação dos profissionais de saúde quando se falar da relevância das RAMs (UPPSALA MONITORING CENTRE, 2000).

Cada país para poder fazer parte do sistema deve desenvolver atividades de FV, e ter capacidade de organizar uma base de dados que possa ser compatível com a do sistema internacional. O sistema internacional conta com mais de 50 países membros (UPPSALA MONITORING CENTRE, 2000). Os sistemas nacionais de FV estão organizados diferentemente nos países membros. Em alguns o relato de RAM é obrigatório, em outros é voluntário (WIHOLM, OLSSON, MOORE et al., 1994).

Entre as grandes limitações do relato espontâneo de RAM está a incapacidade do sistema proporcionar com razoável grau de segurança o número total de expostos ao medicamento. Outra limitação está relacionada com a subnotificação de casos, que tem várias origens, tais como: falha do profissional de saúde em reconhecer o evento como RAM, burocracia para notificar RAM, receio do profissional de saúde de ser punido ao notificar, incapacidade do sistema em providenciar um retorno adequado para o notificador, etc (UPPSALA MONITORING CENTRE, 2000).

1.3.1.2. Monitoramento intensivo de pacientes

Após o desastre da talidomida vários países começaram a coletar e avaliar as notificações espontâneas de RAM de modo sistemático e criaram sistemas nacionais de notificação espontânea. No entanto tais sistemas não fornecem informações detalhadas sobre as condições do uso dos medicamentos e da população exposta ao risco. FINNEY (1965) foi o primeiro a advogar que a busca por novas RAM deveria ser mais rigorosa e seguir critérios específicos. Recomendou que rotineiramente se coletassem todos os dados demográficos e informações clínicas dos pacientes juntamente com todos os eventos que ocorreram durante a hospitalização.

Praticamente ao mesmo tempo em que Finney publicava seu trabalho, SEIDL, THORNTON, SMITH et al. (1966) iniciaram o primeiro grande programa de monitoramento intensivo de pacientes. O estudo foi realizado no Hospital *Johns Hopkins* e teve duração de 3 meses. Todos os dias ao menos um dos participantes do estudo perguntavam pessoalmente às enfermeiras, médicos residentes e internos sobre qualquer possível efeito que os medicamentos pudessem ter causado nas últimas 24 horas. Dados demográficos, informações clínicas relevantes, diagnósticos do paciente, tempo de hospitalização, se RAM estava presente ou não na admissão hospitalar, número e tipo de RAMs por paciente, órgão ou sistema afetado, severidade da RAM, medicamentos suspeitos e dados sobre os medicamentos utilizados até que se reconhecesse a RAM. Foram observados 714 pacientes e 3,9% dos pacientes apresentaram RAM na admissão hospitalar.

Estas propostas pioneiras despertaram o interesse nesta área e vários grupos iniciaram programas de monitoramento intensivo de pacientes (LAWSON, BEARD, 1994). Porém a proposta mais bem sucedida foi o trabalho desenvolvido por Jick e Slone e seus

colaboradores que desenvolveram um programa de monitoramento de medicamentos conhecido como *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP) implantando este programa em 6 países (JICK, MIETTINEN, SHAPIRO et al., 1970; BEARD, 1992).

Os objetivos do BCDSP foram:

1. Descrever os padrões de uso de medicamentos em hospital
2. Conhecer as RAMs agudas que ocorreram como consequência do uso de medicamentos no hospital
3. Reações adversas sérias ou que apresentaram risco de morte
4. Uso de medicamentos antes da admissão hospitalar e associações entre as doenças ou eventos no momento da admissão (JICK, MIETTINEN, SHAPIRO et al., 1970)

Este estudo também implantou o que se chama Programa de Estudos de Utilização de Medicamentos (*Drug Utilization Review Program*), tendo como principal diferença em relação aos estudos de utilização de medicamentos, o fato de ser um processo permanente de avaliação. Este programa tinha como desenho de estudo principal, uma coorte com pacientes hospitalizados, usualmente sem fazer uso de um grupo controle, que iniciavam uma determinada terapia e eram observados todos os eventos relacionados com o paciente até sua alta hospitalar. Realizaram também estudos analíticos sobre os efeitos dos medicamentos, caracterizando e quantificando a incidência de RAM, tanto como causadoras da admissão, quanto àquelas ocorridas durante a vigência da internação (MILLER, 1973; MILLER, 1974).

Após o trabalho do BCDSP vários outros foram realizados, muitos deles repetindo ou não a metodologia utilizada, ou adaptando-a de acordo com as características dos hospitais e ou recursos disponíveis (apêndices I, II, III e IV).

A principal vantagem neste tipo de estudo está na compreensão da natureza do uso de medicamentos em contexto hospitalar. O estudo do BCDSP permitiu que se pudesse comparar não somente a incidência de RAM em vários hospitais e entre diferentes países, mas também os padrões de utilização de medicamentos (BEARD, 1992). Este método tem como vantagens o registro de todos os eventos ligados ao pacientes, reunindo dados completos e confiáveis, além da presença nas unidades de internação de profissionais com experiência em farmacologia clínica e, capazes de estabelecer o elo de ligação entre as cadeiras de ciências básicas e as cadeiras clínicas, favorecendo a racionalização da terapêutica. Talvez uma outra grande vantagem deste método seja a atividade educativa que pode ser desenvolvida durante a execução do programa, tornando a equipe de saúde mais familiarizada com o diagnóstico de RAM, sensibilizada para futuramente notificar espontaneamente a ocorrência de RAM.

Entre as desvantagens deste tipo de estudo está a dificuldade de se conhecer em detalhes o uso crônico de medicamentos antes da admissão. O uso dos monitores para a coleta dos dados também é caro, principalmente se comparados com o uso de banco de dados. Devido ao tipo de abordagem de investigação, onde é necessária uma padronização da abordagem ao paciente, investigação, tratamento e prescrição. Em algumas especialidades isto não é factível, como por exemplo, nas unidades de terapia intensiva (BEARD, 1992).

JUSTIFICATIVA

2.0. Justificativas

Os padrões da relação prescrição/ indicação de medicamentos e a frequência de RAM que levam a hospitalização de pacientes no Brasil não são descritas na literatura indexada pelo *Index Medicus* ou pelo *LILACS (Latin American Index Medicus)* quando usado os seguintes descritores: *adverse drug event, Brazil; adverse drug reaction, Brazil; adverse drug reaction, hospital admission; Brazil, adverse drug reaction drug safety, Brazil; drug safety, hospital admission, Brazil; drug use, adverse drug reaction; drug use, hospital admission; drug use, hospitalization; drug utilization study, hospital admission; drug utilization, hospital; drug vigilance, Brazil; pharmacoepidemiology; pharmacovigilance; prescription patterns, hospitalization*. Todas as informações conhecidas sobre RAM são provenientes de países com características demográficas, sociais e com organização do sistema de saúde diferentes da realidade brasileira. Existe então, uma necessidade de se conhecer e quantificar a relação prescrição/ indicação de medicamentos, bem como as RAM potencialmente sérias que resultam em uma internação, pois estes parâmetros poderão aumentar os custos com a saúde, além do impacto sócio-econômico que trazem para a sociedade. Este tipo de estudo poderá também ser útil na otimização dos recursos da saúde, auxiliando na detecção precoce e prevenção da RAM, com conseqüente redução no número de dias de internação de um paciente que apresente tal tipo de evento. Além do que, é importante desenvolver medidas de comparação com outras realidades de saúde que não a nossa, permitindo ampla difusão dos achados.

Da mesma forma estudos de utilização de medicamentos em comunidades brasileiras são raros e não utilizam bancos de dados de consumo visto que não existe oficialmente o conhecimento exato do consumo de medicamentos no Brasil. No entanto

alguns países possuem dados confiáveis de consumo e os utilizam como fonte de planejamento em saúde e como possíveis marcadores de problemas em saúde pública. A Dinamarca possui um banco de dados de consumo de medicamentos onde toda a população de uma determinada área geográfica tem compilado informações sobre consumo de medicamentos. A estrutura do Sistema Dinamarquês de Saúde permite garantir que todos os pacientes foram acompanhados e seus dados capturados pelo banco de dados farmacoepidemiológico, o *Odense Pharmacoepidemiological Database* (OPED). Este tipo de estudo poderá fornecer informações sobre o consumo de medicamentos entre os diferentes estratos etários, variações no gênero, consumo ao longo dos anos e o perfil dos medicamentos em estudo.

Os estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância poderão introduzir novos conceitos na abordagem do paciente, tornando o médico e a equipe de saúde que assiste ao paciente mais familiarizada com sua ocorrência e importância. Mudando assim, a percepção de saúde-doença e tornando cada vez mais atenta a comunidade dos profissionais de saúde aos danos que uma prática não calcada em um uso racional de medicamentos poderá trazer para a sociedade, bem como contribuir para compreender como medicamentos são utilizados nos diversos cenários. Permite também através destes estudos abordagens regulatórias para que os gestores da saúde possam garantir a segurança, eficácia e custos dos mesmos.

Este projeto de tese foi composto de duas partes distintas. A saber, parte I onde dados brasileiros são apresentados, e parte II onde os dados dinamarqueses são apresentados.

PARTE I

**ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E
DE FARMACOVIGILÂNCIA EM CONTEXTO
HOSPITALAR**

Parte I: Estudo de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância em Contexto Hospitalar

3. Objetivos

3.1. Geral

Analisar o perfil de morbidade, do uso de medicamentos, quantificar a frequência de RAM como causa de admissão em uma enfermaria geral de adultos de um hospital universitário. O projeto também teve por objetivo implementar e avaliar instrumentos e técnicas de monitoramento dos indicadores selecionados.

3.2. Específicos

3.2.1. Traçar o perfil de morbidade, registrar o diagnóstico de admissão hospitalar, outras doenças de base, diagnósticos que foram propostos com razoável grau de probabilidade, mas ainda não confirmados.

3.2.2. Traçar o perfil de utilização de medicamentos antes da internação, registrar e analisar o perfil de uso de medicamentos pelos pacientes, através da análise da relação indicação/ utilização.

3.2.3. Farmacovigilância: Identificar as reações adversas a medicamentos que motivaram ou contribuíram para a internação.

4.0. Hipóteses

Pela falta de dados brasileiros sobre os padrões de uso de medicamentos no período anterior à internação, sobre a frequência de pacientes com RAM que requerem uma internação e qual é a sua contribuição das RAMs para a hospitalização de pacientes, não é possível ter uma hipótese calcada nos dados locais. Porém não existem indícios de que nossa população seja diferente das estudadas em países mais desenvolvidos, podendo esperar que ocorra uma frequência de RAM variando entre 0,3 a 42% (apêndice I). Poderão ocorrer diferenças relacionadas com as variações do mercado farmacêutico e ou com os hábitos de prescrição diferentes dos praticados em outros países.

5.0. Sujeitos e Métodos

5.1. Desenho do Estudo

O estudo foi dividido em duas fases. A primeira fase, constou da avaliação do perfil de morbi-mortalidade uma enfermaria de medicina interna de um hospital geral de ensino a partir dos dados disponíveis no sistema de registro hospitalar durante o ano de 1997. Após a análise do padrão de morbi-mortalidade hospitalar, foi realizada a segunda fase e que foi um monitoramento intensivo dos pacientes internados na mesma enfermaria geral de adultos, onde os padrões de morbidade, de uso de medicamentos nas duas semanas

anteriores à internação e a frequência e a natureza de RAM que levaram à internação foram descritos e quantificados.

5.2. Tamanho Amostral

Primeira Fase:

Todas as internações que ocorreram na Enfermaria Geral de Adultos durante o ano de 1997.

Segunda Fase:

Foram acompanhados todos os pacientes que atenderam ao critério de inclusão do estudo durante quatro meses consecutivos de observação. Este tempo de observação mostrou-se adequado para se estimar a frequência de RAM, se considerarmos que a população atendida por esta enfermaria foi de cerca de 938 internações no ano de 1997, com uma média de 78 internações por mês. A informação proveniente da literatura nos fala, no pior dos resultados, que RAM como causa de internação corresponde a 3,5% dos pacientes internados (GLAZENER, 1992). O período de observação foi de 29 de junho de 1999 a 1º de novembro de 1999.

5.3. Seleção dos Sujeitos

Os sujeitos foram os pacientes internados no Hospital de Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP) na enfermaria geral de adultos, assistidos pela equipe da Disciplina de Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica, durante o período de estudo proposto.

5.4. Conceitos e Variáveis

Os seguintes conceitos foram utilizados no presente estudo:

1. Reação adversa a medicamentos: é qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, com finalidades terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1969).
2. Estudos de utilização de medicamentos: analisam, avaliam e monitoram as questões relacionadas ao medicamento, não apenas os seus aspectos médicos, mas também seus aspectos sociais e econômicos (BAKSAAS & LUNDE, 1986).
3. Paciente: é qualquer ser humano que durante algum período se encontra sob cuidado médico, e quando adequado, durante qualquer período subsequente da observação (FINNEY, 1965).
4. Fármaco: “é qualquer substância destinada à administração para o homem no tratamento, investigação ou prevenção de uma doença ou para a modificação de uma

função fisiológica. A mistura de dois ou mais compostos químicos em proporções fixas, por mais que tenham ações distintas, poderão ser considerados como um fármaco ou vários, de acordo com o juízo do investigador” (FINNEY, 1965).

5. Fármaco em combinação dose-fixa é todo aquele que na sua forma de apresentação farmacêutica contém mais de um princípio ativo;
6. Serão considerados sinônimos: fármaco, medicamento.

As variáveis do estudo de morbi-mortalidade hospitalar durante o ano de 1997 foram:

- sexo
- estrato etário
- diagnósticos de alta hospitalar

As variáveis do formulário de Uso de Medicamentos Anteriormente à Hospitalização foram:

- idade;
- sexo;
- escolaridade;
- fármacos prescritos na última consulta ambulatorial;
- diagnósticos de admissão hospitalar;
- uso de medicamentos nas duas semanas anteriores à internação;

- problemas de saúde nas últimas 2 semanas anteriores à internação;

As variáveis do formulário de Reações Adversas a Medicamentos foram:

- sexo;
- idade;
- diagnóstico principal hospitalar;
- co-morbidades;
- ocorrência de RAM;
- medicamentos suspeitos;
- reação adversa levou a internação atual.

5.5. Critérios de Elegibilidade

Primeira Fase:

Todas as internações do ano de 1997 que ocorreram na Enfermaria Geral de Adultos, sob os cuidados da Disciplina de Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica.

Segunda Fase:

Todos os pacientes com idade igual ou superior a 13 anos internados na Enfermaria Geral de Adultos, sob os cuidados da Disciplina de Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica, que concordaram com sua participação no estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo somente considerou a primeira internação no período. Internações subseqüentes não foram consideradas.

5.6. Critérios de Exclusão

Segunda Fase:

Pacientes transferidos de outros serviços e ou enfermarias, pacientes que tiveram internação menor que 72 horas e pacientes com dados insuficientes foram excluídos.

6.7. Critérios para Avaliação da RAM:

1. Quantificar a associação causal entre o medicamento e a RAM suspeita, usando o algoritmo de NARANJO et al. (1981):

- Existem relatos anteriores sobre a RAM?
- A RAM apareceu após o medicamento suspeito ter sido administrado?

- Ocorreu melhora da RAM quando o tratamento foi descontinuado ou um específico antagonista foi administrado?
- A RAM reapareceu com a readministração do medicamento?
- Existem causas alternativas (outra que o medicamento) que poderia ter causado a reação?
- A reação reapareceu quando foi administrado placebo?
- O medicamento foi detectado no sangue (ou outros fluidos) em concentrações sabidamente tóxicas?
- A reação foi mais severa quando a dose foi aumentada, ou menos severa quando a dose foi diminuída?
- Teve o paciente uma reação similar a outros medicamentos do mesmo grupo em uma exposição prévia?
- A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva?

5.8. Instrumentos para a Coleta de Dados

Todos os pacientes internados na Enfermaria Geral de Adultos foram convidados a participar do estudo e para tanto, e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Os instrumentos para coleta de dados foram os formulários:

1. Uso de Medicamentos Anteriores à Internação (Apêndice V)

2. Notificação de Reação Adversa a Medicamentos (Apêndice VI)

5.9. Coleta e Processamento de Dados

Primeira Fase:

A partir dos dados disponíveis no sistema de registro hospitalar foram avaliadas as informações relativas: sexo, estrato etário e os diagnósticos de alta hospitalar que estavam codificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 9ª revisão.

Segunda Fase:

Durante a visita médica a pesquisadora acompanhou as discussões clínicas sobre cada paciente internado e, junto com a equipe de saúde, buscou as informações sobre os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão no estudo. Após o paciente ter assinado a Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, este foi entrevistado utilizando um formulário estruturado e considerado então como participante do estudo. Os diagnósticos de RAM só foram considerados quando a equipe médica que assistia o paciente assim o considerou. O segundo instrumento começou a ser preenchido tão logo se concluía que havia a possibilidade do paciente estar apresentando uma RAM.

Após a coleta dos dados, a ficha foi revisada e os dados passaram para uma base de dados compatível. O prontuário do paciente foi utilizado para a complementação dos dados. Os medicamentos foram classificados de acordo com a Classificação Química Anatômica Terapêutica (ATC) (WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING

CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2000). Os diagnósticos dos pacientes foram classificados pela Classificação Internacional de Doenças 10ª edição (CID-10) (INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES, 1992).

5.10. Acompanhamento dos Sujeitos

Após a entrevista com o paciente, este teve seu prontuário revisado, e sua internação acompanhada até a alta hospitalar. Todos os pacientes incluídos no estudo tiveram um acompanhamento dos eventos mais significativos da sua internação.

5.11. Critérios para Descontinuação

O paciente teve descontinuado seu seguimento durante a internação quando foi transferido para outra especialidade médica ou outro serviço, ou se em algum momento solicitou sua exclusão do estudo.

5.12. Análise dos Dados

Os dados foram alimentados no pacote Microsoft ACCESS. Foi utilizado o teste do Chi quadrado para as diferenças entre proporções utilizando-se o pacote estatístico EPI-INFO versão 6.02.

5.13. Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996).

6.0. Resultados

6.1. Primeira Fase

Na avaliação inicial, no ano de 1997, ocorreram 938 internações, sendo que em 501 (53,4%) das internações os pacientes eram do sexo masculino (tabela 2). Em 1997, a enfermaria contou com 28 leitos ativos e uma média de 78 pacientes internados por mês. A proporção do número de diagnósticos por pacientes foi de 1,1. Os quatro diagnósticos de admissão hospitalares mais frequentes foram doenças cardiovasculares (18,4%); doenças das glândulas endócrinas, da nutrição, do metabolismo e transtornos imunitários (14,3%); neoplasias (10,7%); doenças infecciosas e parasitárias (8,2%). Nenhum diagnóstico de RAM foi encontrado (quadro 1).

Tabela 2: Enfermaria Geral de Adultos - 1997. Distribuição dos estratos etários de acordo com sexo.

Idade	Masculino (%)	Feminino (%)	Total (%)
0-34	92 (9,8)	107 (11,4)	199 (21,2)
35-44	69 (7,4)	56 (6,0)	125 (13,3)
45-64	181 (19,3)	135 (14,4)	316 (33,7)
> 64	159 (16,9)	139 (14,8)	298 (30,8)
Total	501 (53,4)	437 (46,6)	938 (100,0)

Quadro 1: Enfermária Geral de Adultos - 1997. Distribuição dos diagnósticos pelos capítulos do CID-9.

Capítulo CID-9	f	%
VII: Doenças Cardiovasculares	191	18,4
III: Doenças das Glândulas Endócrinas, da Nutrição, do Metabolismo e Transtornos Imunitários	148	14,3
II: Neoplasias	111	10,7
IX: Doenças do Aparelho Digestivo	109	10,5
VIII: Doenças do Aparelho Respiratório	102	9,9
I: Doenças Infecciosas e Parasitárias	85	8,2
X: Doenças do Trato Geniturinário	66	6,4
XVI: Sintomas e Afecções Mal Definidas	43	4,2
XIII: Doenças do Sistema Osteomuscular	41	4,0
VI: Doenças do Sistema Nervoso e dos Órgãos dos Sentidos	33	3,2
XII: Doenças da Pele e do Tecido Celular Subcutâneo	33	3,2
IV: Doenças do Sangue e dos Órgãos Hematopoiéticos	28	2,7
XVII: Lesões e Envenenamentos	19	1,8
XIX: Classificação Suplementar de Fatores que Exercem Influência sobre o estado de Saúde e Nutrição	15	1,5
V: Transtornos Mentais	7	0,7
XV: Algumas Afecções Originadas no Período Perinatal	2	2,2
XVIII: Classificação Suplementar de Causas Externas de Lesões e Envenenamentos	2	0,2
XIV: Anomalias Congênitas	1	0,1
Total	1036	100,0

6.2. Segunda Fase

Durante a segunda fase do estudo foram avaliados os 135 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, sendo 70 do sexo feminino (52%). A média de idade foi de 49,3 (DP $\pm$ 17,9, 13 – 86). A média de escolaridade da população estudada foi de 5,1 anos de estudo (DP $\pm$ 4,2, 0 – 18). A idade foi fator determinante em relação à escolaridade, pois quanto mais idoso o paciente, menor foi o número de anos de estudo. O sexo não foi causa determinante da escolaridade dos pacientes ($p = 0,907$). O nível de escolaridade não influenciou de modo significativo a qualidade das informações.

Os diagnósticos que mais freqüentemente levaram à internação são apresentados na tabela 1, distribuídos por sexo e estrato etário não idoso/ idoso. Na figura 1 está apresentado o número de diagnósticos por paciente distribuído nos estratos etários.

Cento e vinte e quatro pacientes (92,2%) informaram que haviam utilizado medicamentos nos 15 dias anteriores à internação. Destes, 67 (54%) pacientes utilizaram apenas medicamentos prescritos, 34 (27,4%) utilizaram medicamentos prescritos e também se automedicaram, e 23 (18,6%) utilizaram apenas medicamentos por automedicação. A média de uso de medicamentos foi de 3,7 medicamentos por paciente (tabela 2). Os quatro medicamentos mais utilizados durante os 15 dias antes da admissão ao hospital foram: dipirona, furosemida, captopril e diclofenaco (tabela 3). As três condições clínicas mais freqüentes que levaram a automedicação foram: cefaléia (19 pacientes, com 11 pacientes usando dipirona), gripe (13 pacientes, com 8 pacientes usando dipirona) e azia (11 pacientes, com 7 pacientes usando antiácidos com bicarbonato de sódio). Nos 15 dias que

antecederam a internação, a adesão ao tratamento foi observada em 82% dos pacientes entrevistados.

Reação adversa a medicamentos foi responsável ou teve participação em 6,6% das internações (9 pacientes), sendo que 88,8% eram pacientes do sexo feminino (tabela 4). Os medicamentos do sistema cardiovascular (classe C da ATC) foram responsáveis por 66,6% das RAMs encontradas.

Tabela 3: Distribuição dos seis diagnósticos de internação hospitalar mais frequentes segundo sexo e estrato etário não idoso/ idoso.

CID-10 Capítulo*	Masculino		Feminino		Total
	<64	≥ 65	< 64	≥ 65	
IX	12 (34%)	7 (20%)	9 (26%)	7 (20%)	35 (26%)
VIII	6 (35%)	1 (6%)	9 (53%)	1 (6%)	17 (12%)
XXI	4 (23%)	4 (23%)	9 (53%)	-	17 (12%)
IV	5 (46%)	-	6 (54 %)	-	11 (8%)
XIII	2 (20%)	-	8 (80%)	-	10 (7%)
X	3 (33%)	2 (22%)	1 (11%)	3 (33%)	9 (7%)

IV – Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas

IX - Doenças do aparelho circulatório

X – Doenças do aparelho respiratório

XIII – Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo

VIII - Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório não classificados em outra parte

XXI – Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde

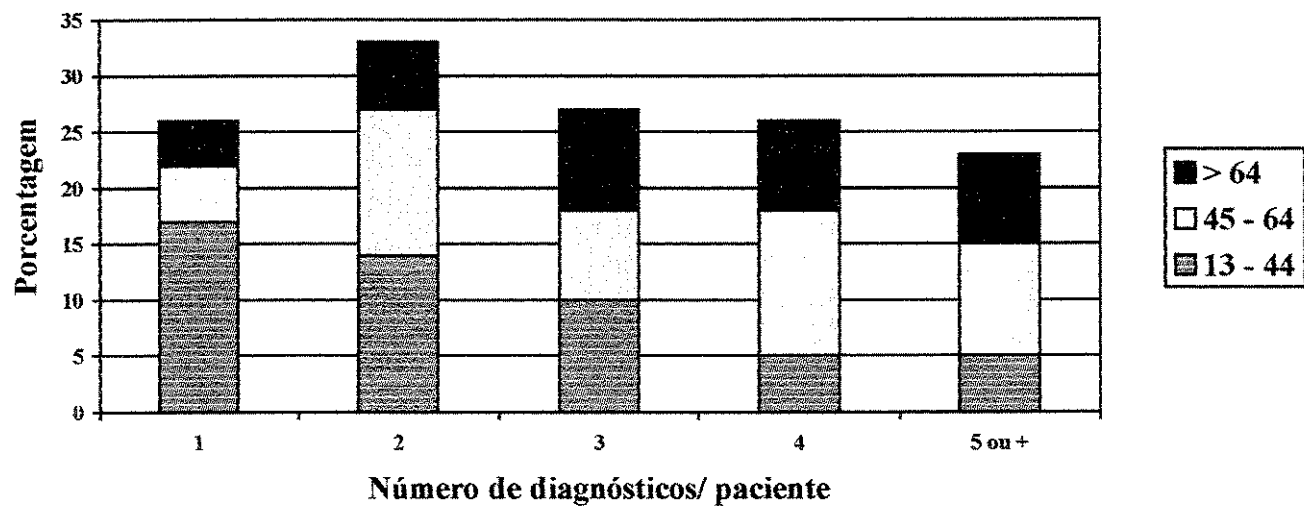


Figura 3: Distribuição do número de diagnósticos por paciente segundo estrato etário.

Tabela 4: Distribuição do número de medicamentos prescritos e ou utilizados como automedicação nos 15 dias anteriores à internação segundo estratos etários.

Idade	Medicamentos prescritos/ número de pacientes	Automedicação/ número de pacientes	Total de Medicamentos	Total de pacientes †	Média de Medicamentos
13 - 44	102/ 35	43/ 25	145	49	3,0
45 – 64	138/ 39	36/ 20	174	43	4,0
> 64	115/ 27	24/ 12	139	32	4,3
Total	355/ 101	103/ 57	458	124	3,7

† 34 (27%) dos pacientes tiveram os dois tipos de exposição

Tabela 5. Distribuição dos oito medicamentos mais usados antes da internação de acordo com a idade.

Medicamento (ATC)	Estratos Etários			
	13 - 44	45 - 64	> 64	Total
dipirona (N02BB02)	24 (57,1%)	11 (26,2%)	7 (16,7%)	42 (9,2%)
furosemida (C03CA01)	6 (20,7%)	12 (41,4%)	11 (37,9%)	29 (6,3%)
captopril (C09AA01)	2 (11,0%)	8 (44,5%)	8 (44,5%)	18 (3,9%)
diclofenaco (M01AB05)	12 (66,6%)	3 (16,7%)	3 (16,7%)	18 (3,9%)
digoxina (C01AA05)	2 (13,3%)	7 (46,7%)	6 (40,0%)	15 (3,3%)
dipirona em associação com psicoplépticos (N02BB52)	5 (38,5%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)	13 (2,8%)
nifedipina (C08CA05)	5 (41,7%)	3 (25,0%)	4 (33,3%)	12 (2,6%)
metoclopramida (A03FA01)	7 (63,6%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	11 (2,4%)

Tabela 6: Reações adversas a medicamentos relacionadas com a admissão hospitalar.

Sexo	Idade	Medicamento	Tipo de reação
f	54	captopril	insuficiência renal aguda
f	86	captopril	prurido
f	51	enalapril	insuficiência renal aguda
f	41	metildopa	hipotensão ortostática
f	47	furosemida	uremia
f	53	metformina	hepatotoxicidade
f	21	heparina	rubor
f	22	dipirona	angioedema
m	51	digoxina	intoxicação com níveis séricos normais

7.0. Discussão

Ao se comparar o perfil de morbidade dos pacientes nas duas fases do estudo foi possível verificar que ele vem-se mantendo constante. As diferenças encontradas entre as duas fases no que se refere ao número de diagnósticos são marcantes, ficando evidente que as informações presentes nos sistemas de informação do hospital subestimam a complexidade dos pacientes, pois não fornecem as co-morbidades. Os dados de alta hospitalar que estão no sistema do hospital são fontes potenciais de informação, no entanto precisam ser melhor trabalhados para que a qualidade do dado gerado possa servir para futuras pesquisas. O estudo sistemático das morbidades e das co-morbidades mais freqüentes nesta enfermaria permitiu compor o panorama de sua complexidade e para revelar que as RAM não eram notificadas. Contudo, a documentação completa dos diagnósticos de RAM só foi possível a partir dos dados coletados na segunda fase do estudo, quando o tema passou a ser discutido nas visitas clínicas diárias.

O uso de medicamentos antes da internação mostrou-se pequeno especialmente se comparado ao de outros estudos (HALLAS, HARVALD, GRAM et al., 1990; MAY, FULLER, STEWART, 1977). Uma das hipóteses poderia ser que muitos dos pacientes do estudo são atendidos no complexo do hospital universitário. Como se trata de um hospital escola, é razoável esperar que a racionalidade nas decisões terapêuticas prevaleça na maioria das diversas unidades de atendimento. Outra hipótese para a pequena quantidade de medicamentos usados seria a não adesão ao tratamento proposto. Entretanto, a avaliação da adesão primária ao tratamento foi feita a partir de entrevistas que questionavam quais medicamentos foram utilizados, e mostrou alto nível de adesão. Esta elevada adesão

poderia, ao menos em parte, estar relacionada com a forma como os pacientes são acompanhados nesta disciplina, pois a maior parte dos pacientes internados provém do ambulatório geral de adultos, onde a interação médico-paciente é estimulada e existe um forte vínculo entre o médico residente e seu paciente. Este vínculo, se trabalhado de forma positiva, reforça a probabilidade de o paciente apresentar maior adesão aos tratamentos prescritos. A automedicação também não pareceu ser excessiva e, contrariando a crença disseminada, foi na maioria das vezes racional, para o alívio de sintomas comuns que geralmente não requerem uma visita ao médico.

A proporção de pacientes com diagnóstico de RAM na segunda fase do estudo (1999) é semelhante àquela observada em outros trabalhos (BATES, CULLEN, LAIRD et al., 1995; CLASSEN, PESTONIK, EVANS et al., 1997; LAZAROU, POMERANZ, COREY; 1998; MOORE, LECOINTRE, NOBLET et al., 1998; MAJOR, BADR, BAHLOWAN et al., 1998; FATTINGER, ROOS, VERGÈRES et al., 2000; MANNESSE, DERKX, RIDDER et al., 2000; POUYANNE, HARAMBURU, IMBS et al., 2000; HARAMBURU, POUYANNE, IMBS et al., 2000). Considerando que nenhum diagnóstico de RAM foi registrado no ano de 1997, documenta-se a sub-notificação de RAM. Observou-se durante a execução da segunda etapa que RAM, mesmo quando diagnosticada e tratada como tal, não é registrada como diagnóstico com código próprio, previsto na CID-10, aparecendo tão somente como um diagnóstico clínico, sem mencionar sua relação com medicamentos. A presença constante do investigador favoreceu, em muitas ocasiões, a discussão sobre quais as opções terapêuticas mais racionais e sobre a relevância de identificar e notificar RAM na prática clínica diária. Vários estudos servem para corroborar esta observação, mostrando a importância do profissional de farmacologia clínica

integrado à equipe de saúde para que se observe um uso mais racional dos medicamentos (AVORN, SOUMERAI, 1983; SOUMERAI, AVORN, 1987; SCHLIENGER, LÜSCHER, SCHOENENBERGER, 1999). Este tipo de intervenção vem sendo preconizado especialmente nas escolas médicas, onde é possível influenciar o aluno que está sendo formado (HÖGERZEIL, 1995). O monitoramento intensivo de pacientes, como forma de farmacovigilância hospitalar, tem como principal benefício o seu potencial educativo, contribuindo para estimular os futuros notificadores de RAM para que em um futuro próximo possa existir um sistema de notificação espontânea de RAM.

8.0. Conclusões

Apesar de o estudo mostrar que o uso de medicamentos antes da internação aumenta com a idade, não foi verificada diferença estatística. O nível de escolaridade dos pacientes não teve influência na qualidade das respostas fornecidas, não influenciando a coleta dos dados. Verificou-se um aumento do número de diagnósticos com o aumento da idade, destacando-se os pacientes do sexo masculino com maior número de patologias. Os pacientes admitidos nesta enfermaria usavam, em média, um número pequeno de medicamentos nos 15 dias anteriores a sua internação. Um bom nível de adesão aos tratamentos propostos foi verificado entre os pacientes entrevistados e automedicação não pareceu ser abusiva. Mulheres notadamente apresentaram mais RAM que homens, característica que vem sendo relatada em vários estudos. Monitoramento intensivo de pacientes tem um potencial educativo que não pode ser desprezado, colaborando para o uso racional de medicamentos e racionalização de custos com a saúde.

PARTE II
USO DE ANTIPSICÓTICOS EM
FUNEN COUNTY, DINAMARCA
de 1993 a 1999

Parte II: Uso de antipsicóticos em *Funen County* – Dinamarca, de 1993 a 1999

9.0. Uso de Antipsicóticos

O uso de antipsicóticos foi introduzido na prática médica há cerca de cinquenta anos e o medicamento protótipo deste grupo é a clorpromazina. Os antipsicóticos são efetivos em várias situações como, por exemplo, no tratamento da esquizofrenia, controlando alguns de seus sintomas, mas também são eficazes no tratamento da mania, certas psicoses orgânicas, e certos estados de depressão (SIMPSON, PI, SRAMEK, 1996). Os antipsicóticos também são utilizados quando se deseja controlar os problemas de comportamento relacionados com estados de demência.

Psicose é uma desordem mental caracterizada pela perda de contato com a realidade. Alucinações, delírios e alterações do pensamento são alguns de seus sintomas mais frequentes. A forma mais importante de apresentação da psicose é a esquizofrenia (LADER, 1997). No Reino Unido aproximadamente 250.000 pessoas sofrem de esquizofrenia ou doenças semelhantes à esquizofrenia (ADAMS et al., 2000).

Até recentemente acreditava-se que o mecanismo de ação dos antipsicóticos envolvia tão somente o bloqueio de receptores dopaminérgicos D₂ ao nível do sistema nervoso central. Descobriu-se, no entanto, que os antagonistas receptores da serotonina (5-HT₂) também estão envolvidos. Esta descoberta levou ao desenvolvimento de um grupo de novos fármacos chamados de antipsicóticos “novos” ou “atípicos”, que interagem com os

receptores de dopamina e de serotonina entre outros (MALETTA, MATTOX, DYSKEN, 2000).

Mas com o uso de antipsicóticos também existe a possibilidade da ocorrência de efeitos adversos. Entre os efeitos mais freqüentes estão os que induzem o paciente a distúrbios de movimentos que lembram a doença de Parkinson, discinesia tardia (ocorre em 20% dos pacientes), sedação, boca seca, visão borrada e aumento de peso. Os antipsicóticos atípicos podem ter algum refinamento, mas não são revolucionários no tratamento da esquizofrenia, causam menos efeitos adversos e podem ser mais adequados ao tratamento de pacientes com esquizofrenia do que clorpromazina e haloperidol (ADAMS et al., 2000). Do ponto de vista terapêutico, nenhum antipsicótico provou ser superior que os outros de sua classe. A escolha mais adequada de um antipsicótico deve ser tomada de acordo com a apresentação dos sintomas, condição clínica do paciente, resposta inicial a outros fármacos usados anteriormente, capacidade de adesão ao tratamento, idade e efeitos indesejáveis que se deseja evitar (SIMPSON, 1996).

Na Dinamarca medicamentos como antipsicóticos somente são dispensados mediante apresentação de receita médica. Desde novembro de 1992 o *Odense Pharmacoepidemiological Data Base* (OPED) do *Funen County*, Dinamarca, tem compilado todas as prescrições de medicamentos. Atualmente o *Funen County* tem uma população estimada em torno de 500.000 habitantes. E estima-se que o OPED acumule mais de 25.000.000 de prescrições.

10. Objetivos Gerais

Analisar os dados de utilização de antipsicóticos utilizando os registros que provêm do banco de dados de consumo de medicamentos do OPED.

10.1. Específicos

- **Estudo de utilização de medicamentos:** Conduzir um estudo de utilização de medicamentos baseado em informações anônimas de prescrições e de dados populacionais proveniente do OPED. Avaliar o uso de antipsicóticos fora do contexto hospitalar na população de Funen durante os anos de 1993 a 1999.
- **Avaliar os padrões de primeira e segunda escolha para os tratamentos com antipsicóticos.**
- **Descrever os padrões gerais de consumo de antipsicóticos durante o período proposto.**
- **Avaliar a adequação do uso de antipsicóticos na população de Funen.**

11. Justificativas

Existem vários estudos prévios que tem estudado os padrões de prescrição de psicotrópicos usando o OPED, mas nenhum avaliou especificamente o uso de antipsicóticos, especialmente os novos fármacos disponíveis no mercado (ROSHOLM, HALLAS, GRAM, 1993; ROSHOLM et al., 1993; HALLAS, NISSEN, 1994; ROSHOLM, HALLAS, GRAM, 1994; HALLAS, 1996; HALLAS, GAIST, BJERRUM, 1997; ROSHOLM et al., 1997). Vários estudos têm descrito o uso de antipsicóticos, mas existe pouca informação a respeito do uso em longo prazo destes medicamentos (ROSHOLM et al. 1993; ROSHOLM, 1994; TOGNONI, 1999). Um primeiro estudo usando o OPED sobre psicotrópicos e que continha dados sobre o uso de antipsicóticos e verificou que a prescrição de neuroléticos aumentava com a idade e que mulheres usavam mais que homens (ROSHOLM et al. 1993). Torna-se então importante conhecer os padrões de utilização destes fármacos em longo prazo, para que se possam conhecer os riscos a que esta específica população está sujeita e, se necessário, reavaliar os dados sobre segurança desta classe de medicamentos.

12. Sujeitos e Métodos

12.1. Desenho do Estudo

Estudo retrospectivo, descritivo de utilização de antipsicóticos usando os dados do OPED.

12.2. Fonte de Dados

O banco de dados OPED contém somente o número do seguro social, que permite saber o sexo e a idade, data de apresentação da prescrição, fármaco e quantidade dispensada, identificação do farmacêutico e identificação do médico. O banco de dados não contém qualquer informação sobre o endereço do paciente, diagnóstico ou indicação da dose prescrita. Os dados se constituem na versão anônima, mas de uma maneira que é possível acompanhar os indivíduos.

12.3. Critérios de Inclusão

Todos os habitantes do *Funen County* com idade igual ou superior a vinte anos e com pelo menos uma prescrição de antipsicóticos dispensada pelas farmácias durante o período *index* que foi de 1993 a 1999.

12.4. Classes terapêuticas a serem avaliadas

Antipsicóticos Típicos:

Baixa Dosagem	Dosagem Média	Alta Dosagem
Flupentixol – N05AF01	Loxapina - N05AH01	Clorpromazina – N05AA01
Flufenazina – N05AB02	Periciazina – N05AC01	Clorprotixeno – N05AF03
Haloperidol – N05AD01	Perfenazina - N05AB03	Levomepromazina -N05AA02
Pimozida - N05AG02	Proclorperazina - N05AB04	Melperona - N05AD03
Bromoperidol - N05AD06	Zuclopentixol – N05AF05	Pipamperona – N05AD05
Pipotiazina – N05AC04	Acepromazina – N05AA04	Promazina – N05AA03
Penfluridol – N05AG03	Tiotixeno – N05AF04	Tioridazina – N05AC02

Antipsicóticos Atípicos:

Baixa Dosagem	Dosagem Média	Alta Dosagem
Sulpirida – N05AL01	Risperidona – N05AX08	Clozapina – N05AH02
	Sertindol – N05AE03	Olanzapina – N05AH03

12.5. Variáveis

Para cada paciente:

- número de identificação do paciente
- ano de nascimento
- município de residência em 1^o de janeiro de cada ano
- data de entrada e saída do distrito

Para cada prescrição:

- número de identificação do paciente
- ano de nascimento
- sexo
- medicamento prescrito
- quantidade dispensada
- data da dispensação

12.6. Seguimento dos Indivíduos

Todas as novas prescrições para os pacientes em uso de antipsicóticos foram seguidas, observando-se qual medicamento e o montante dispensado. Os *switching patterns* dos antipsicóticos foram alvo de quantificação. O uso simultâneo de mais de um antipsicótico também foi investigado.

12.7. Análise

Os medicamentos usados foram expressos pela DDD por 1000 habitantes por dia e medidas epidemiológicas de utilização de medicamentos foram calculadas. Para se expressar a incidência, no ano de 1993 foi considerado todos os pacientes com prescrição

de antipsicóticos como prevalentes. A partir de 1994 somente os novos casos foram considerados para o cálculo. Todos os medicamentos foram classificados de acordo com a ATC. A tabela de sobrevivência de Kaplan-Maier foi utilizada para avaliar o tempo de uso dos 2 medicamentos mais prevalentes no estudo, usando um intervalo de 180 dias para a construção das tabelas. A análise estratificada foi feita de acordo com sexo e idade. Os pacotes estatísticos utilizados foram o SAS e o STATA. Não foram realizados testes estatísticos para se verificar a significância da amostra visto que o estudo tratou de dados de consumo de medicamentos onde toda a população foi avaliada onde as técnicas de estatística vital foram aplicadas de acordo com DANIEL (1995).

Medidas epidemiológicas usadas:

- prevalência no período de um ano
- prevalência no ponto (intensidade terapêutica, DDDs/ 1000 habitantes/ dia)
- incidência
- duração do uso do medicamento

Estratos etários usados:

- | | |
|-----------|-----------|
| • 20 – 29 | • 60 – 69 |
| • 30 – 39 | • 70 – 79 |
| • 40 – 49 | • 80 – 89 |
| • 50 – 59 | • 90 – |

Para fins de análise idosos foram os pacientes com idade igual ou superior a 70 anos.

12.8. Aspectos Éticos

O estudo foi baseado em dados onde a identidade do paciente foi omitida após o *link* dos dados. Este estudo não envolveu intervenção ou contato com os médicos. O Comitê de Ética Científica da região foi notificado. Segundo a legislação dinamarquesa como se tratam de dados anônimos, não foi necessária a aprovação do Comitê de Ética. Os resultados serão publicados cuidando para que sejam preservadas a confidencialidade dos dados dos pacientes e médicos.

13. Resultados

A população índex entre os anos de 1993 e de 1999 foi de:

- 1993: 354.867 habitantes,
- 1994: 356.637 habitantes,
- 1995: 357.909 habitantes,
- 1996: 360.215 habitantes,
- 1997: 360.925 habitantes,
- 1998: 361.029 habitantes,
- 1999: 361.137 habitantes.

A prevalência e incidência geral do consumo de antipsicóticos são estão representadas na tabela 7, onde se observa queda ao longo dos anos da incidência e da prevalência geral do uso desta classe de medicamentos. A tabela 8 apresenta a prevalência distribuída a cada ano de acordo com o gênero. Nota-se que o sexo masculino apresenta maior tendência de uso de antipsicóticos de acordo com a prevalência. Da mesma forma quando se observa a incidência (tabela 9), notadamente o sexo masculino apresenta maior incidência.

Tabela 7: Prevalência e incidência de antipsicóticos por 1000 habitantes por ano.

Ano	População	f	Prev*/1000 hab	f	Inc**/1000 hab
1993	354867	11240	31.67	-	-
1994	356637	10754	30.15	3558	9.98
1995	357909	10263	28.67	3293	9.20
1996	360215	10213	28.35	3458	9.60
1997	360925	9948	27.56	3239	8.97
1998	361029	9554	26.46	2979	8.25
1999	361137	9026	24.99	2676	7.41

Tabela 8: Prevalência de antipsicóticos por 1000 habitantes de acordo com sexo e ano.

Ano	Frequência		População		Prevalência/1000hab	
	M*	F**	M*	F**	M*	F**
1993	7189	4051	181581	173286	39.59	23.38
1994	6799	3955	182460	174177	37.26	22.71
1995	6445	3818	183139	174770	35.19	21.85
1996	6371	3842	184345	175870	34.56	21.85
1997	6226	3722	184775	176150	33.70	21.13
1998	5879	3675	184784	176245	31.82	20.85
1999	5512	3514	184880	176257	29.81	19.94
* Masculino		** Feminino				

Tabela 9: Incidência de antipsicóticos por 1000 habitantes de acordo com o sexo e ano.

Ano	Frequência		População		Incidência/1000hab	
	M*	F**	M*	F**	M*	F**
1994	2158	1400	182460	174177	11.83	8.04
1995	1993	1300	183139	174770	10.88	7.44
1996	2073	1385	184345	175870	11.25	7.88
1997	1929	1310	184775	176150	10.44	7.44
1998	1709	1270	184784	176245	9.25	7.21
1999	1502	1174	184880	176257	8.12	6.66
* Masculino ** Feminino						

As tabelas 10 e 11 apresentam a prevalência do consumo de antipsicóticos de acordo com os estratos etários, observa-se que a idade é fator determinante na prevalência, quanto mais idoso o paciente é maior a prevalência.

Tabela 10: Prevalência de antipsicóticos por 1000 habitantes de acordo com o grupo etário e ano.

Ano	Estratos Etários							
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90
1993	7.39	17.36	25.93	37.05	45.22	57.81	89.67	158.87
1994	6.92	15.70	23.58	34.59	44.20	55.89	91.43	138.84
1995	6.36	14.98	22.65	32.03	42.31	53.26	85.56	139.39
1996	6.27	15.21	23.14	30.47	41.15	52.51	83.93	142.80
1997	6.21	14.98	22.52	28.84	38.68	51.60	82.01	144.16
1998	6.36	14.49	22.05	27.02	36.94	48.76	77.82	131.07
1999	5.85	13.72	20.92	25.60	34.13	46.72	72.24	115.62

Tabela 11: Prevalência de antipsicóticos por 1000 habitantes por ano entre os pacientes com idade igual ou superior a 70 anos ou inferior a 70 anos.

Ano	Estratos Etários	
	<70 anos	≥70 anos
1993	24.36	72.21
1994	22.83	70.81
1995	21.69	67.56
1996	21.48	66.86
1997	20.75	65.92
1998	20.11	62.30
1999	19.01	58.62

As tabelas 12 e 13 apresentam a incidência de acordo com os estratos etários, observa-se que a idade é fator determinante na incidência. Quanto mais idoso o paciente, maior a incidência do consumo de antipsicóticos.

Tabela 12: Incidência de antipsicóticos por 1000 habitantes, por grupo etário, por ano.

Ano	Estratos Etários							
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90
1994	3.87	6.51	7.76	9.38	11.56	18.45	33.29	43.74
1995	3.31	6.11	7.31	8.78	10.42	16.54	29.04	56.60
1996	3.66	6.39	7.98	8.35	10.46	18.28	29.93	55.10
1997	3.53	5.97	7.31	8.19	9.22	16.27	29.51	50.86
1998	3.63	5.21	6.49	7.77	8.62	15.00	26.88	40.00
1999	2.99	5.19	5.93	6.39	7.70	13.77	23.04	39.92

Tabela 13: Incidência de antipsicóticos por 1000 habitantes, em pacientes com idade igual ou superior a 70 anos ou inferior a 70 anos, de acordo com ano.

Ano	Estratos Etários	
	<70 anos	≥70 anos
1993	7.41	24.25
1994	6.83	22.40
1995	7.07	23.77
1996	6.62	22.22
1997	6.15	20.09
1998	5.50	18.15
1999	7.41	24.25

A figura 4 apresenta a distribuição da prevalência do uso dos antipsicóticos de acordo com o tipo de dosagem para os antipsicóticos típicos ou se é um antipsicótico atípico. Nota-se que os antipsicóticos típicos apresentaram declínio enquanto os típicos aumentaram sua prevalência indo de 0,73/ 1.000 habitantes em 1993 para 2,16/ 1.000 habitantes em 1999. A figura 5 apresenta a distribuição da incidência do uso de antipsicóticos de acordo com o tipo de dosagem para os antipsicóticos típicos ou se é um antipsicótico atípico. Nota-se que os antipsicóticos típicos apresentaram declínio enquanto os atípicos aumentaram sua incidência.

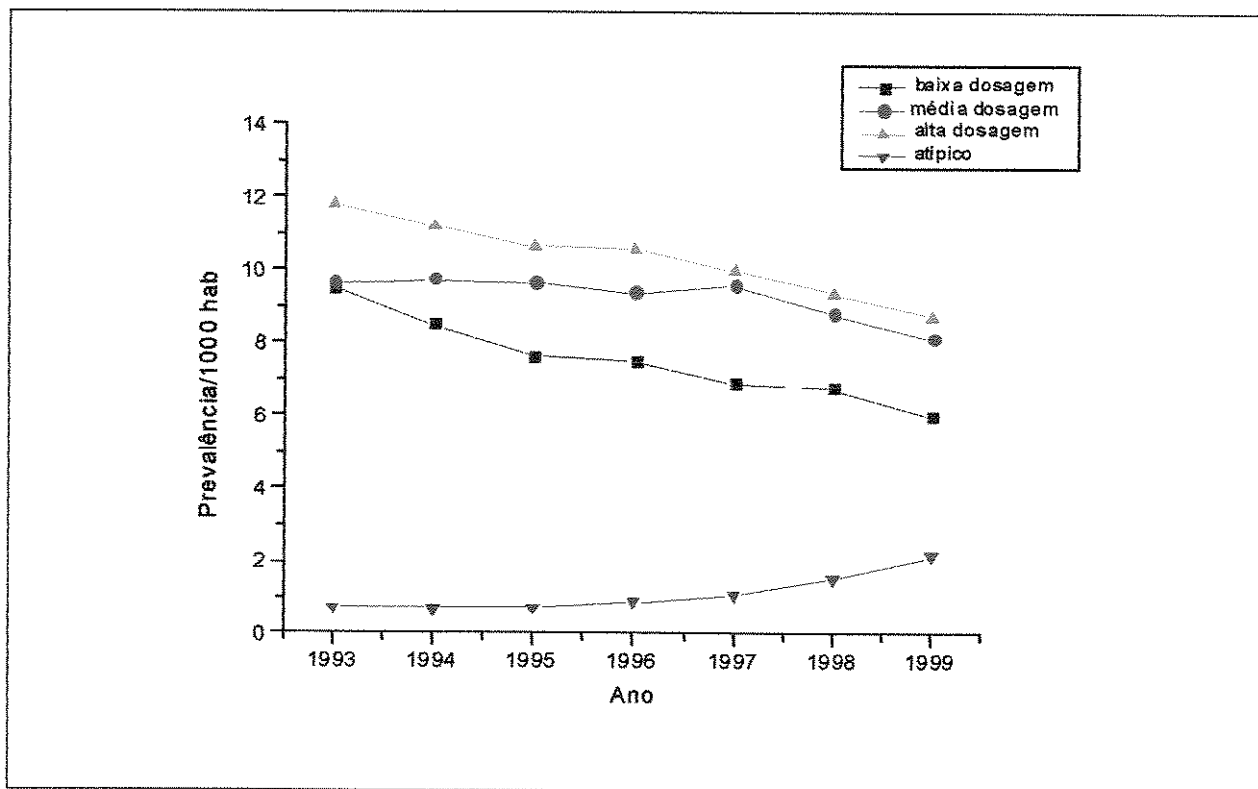


Figura 4: Prevalência de antipsicóticos por 1000 habitantes, por tipo de antipsicótico, por ano.

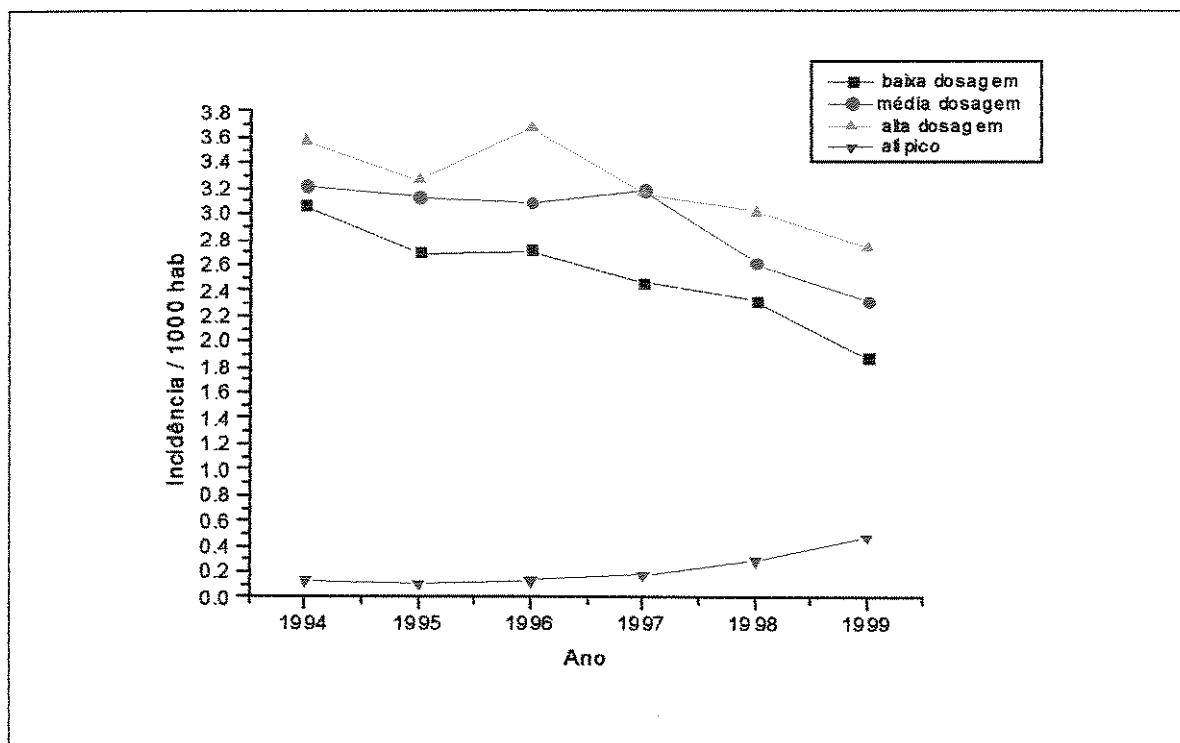


Figura 5: Incidência de antipsicóticos por 1000 habitantes de acordo com o tipo de antipsicótico, por ano.

A DDD/ 1.000 habitantes/ dia dos antipsicóticos é apresentada de acordo com os estratos etários, representa a intensidade terapêutica, na tabela 14. Na tabela 15 onde se observa que idosos com idade igual ou superior a 70 anos usam menos DDD/ 1.000 habitantes/ dia de antipsicóticos do que os de idade inferior a 70 anos.

Tabela 14: Dose definida diária (DDD/1000 hab/dia) de antipsicóticos de acordo com estratos etários por ano.

Ano	Estratos Etários							
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90
1993	2.52	6.16	8.19	9.48	9.61	7.17	8.51	10.81
1994	2.44	5.97	8.61	9.14	9.46	6.94	8.67	9.45
1995	2.63	6.50	8.80	9.33	9.68	7.06	8.78	9.84
1996	2.52	7.16	8.96	9.90	9.36	7.24	8.09	10.23
1997	2.49	7.38	9.83	9.68	9.05	7.64	7.75	11.13
1998	2.62	7.79	11.40	9.73	9.30	7.38	7.94	10.31
1999	2.72	7.70	11.16	9.65	9.06	7.65	7.50	9.03

Tabela 15: Dose definida diária (DDD/1000 hab/dia) de antipsicóticos de acordo com estratos etários, por ano

Ano	Estratos Etários	
	<70	≥70
1993	6.83	7.74
1994	6.80	7.60
1995	7.09	7.74
1996	7.34	7.66
1997	7.53	7.85
1998	8.08	7.71
1999	8.01	7.68

Na tabela 16 a DDD/ 1.000 habitantes/ dia dos antipsicóticos, de acordo com gênero é detalhada por ano. Nota-se que o sexo masculino inicialmente em 1993 apresentava maior intensidade de prescrição do que o feminino, porém a tendência ao final do período de estudo foi de inversão na intensidade de prescrição com o sexo feminino apresentando valores maiores de DDD/ 1.000 habitantes/ dia.

Tabela 16: Dose definida diária (DDD/1000 hab/dia) de antipsicóticos, de acordo com sexo e ano.

Ano	DDD/1000 hab/dia	DDD/1000 hab/dia
	masculino	feminino
1993	7.20	6.73
1994	7.01	6.84
1995	7.15	7.23
1996	7.34	7.44
1997	7.30	7.86
1998	7.59	8.47
1999	7.58	8.36

Quando o foco foi para os antipsicóticos de acordo com sua dosagem, a DDD/ 1.000 habitantes/ dia mostra que, para os antipsicóticos de baixa dosagem, não houve

alteração na intensidade de prescrição. Já os de média dosagem, apresentam declínio na DDD/ 1.000 habitantes/ dia, bem como os de alta dosagem. Os antipsicóticos atípicos apresentam aumento expressivo na DDD/ 1.000 habitantes dia variando de 0,63/ 1.000 habitantes/ dia em 1993, para 2,15/ 1.000 habitantes/ dia em 1999 (tabela 17).

Tabela 17: Dose definida diária (DDD/1000 hab/dia) de acordo com o tipo de antipsicótico.

Ano	Tipo de Antipsicótico			
	baixa	média	alta	atípico
1993	1.90	3.14	1.31	0.63
1994	1.92	3.11	1.28	0.61
1995	2.06	3.16	1.31	0.67
1996	2.13	3.17	1.27	0.82
1997	2.11	3.13	1.24	1.10
1998	2.05	3.04	1.23	1.70
1999	1.91	2.74	1.16	2.15

O percentual de mudanças de antipsicóticos, ou seja, a capacidade de um paciente permanecer em uso de um mesmo antipsicótico durante o período de estudo foi avaliada e 29,5% da população estudada apresentou mudanças no seu padrão de uso (tabela

18). Cerca de 4,7% dos pacientes usaram ao menos dois antipsicóticos ao mesmo tempo e a associação mais frequente foi a de zuclopentixol e levomepromazina (9,11%).

Tabela 18: Percentual de mudanças de um antipsicótico para outro durante o período de estudo.

Mudança	f	%
não	10751	70.5
sim	4500	29.5
Total	15251	100.0

Levomepromazina e zuclopentixol foram os medicamentos que por mais tempo foram utilizados pelos pacientes, apresentando um intervalo médio de uso de 2083,1 dias e 1682,5 dias respectivamente (tabelas 19 e 20), onde a sobrevida representa o paciente não mudar de medicamento. A tábua de sobrevivência de Kaplan-Maier foi utilizada para avaliar o tempo de uso dos 2 medicamentos mais prevalentes no estudo, utilizando um intervalo de 180 dias para a construção das tábuas. Este tipo de análise, comum em estudos de coorte, onde se observa a taxa de mortalidade, foi utilizada com o objetivo de se avaliar os medicamentos que mais tempo foram prescritos durante o período de estudo, onde o evento morte foi substituído pelo evento mudança de prescrição, seja por mudança do tipo de antipsicótico ou por outra classe de medicamento. Na tabela 20 a taxa de risco da

ocorrência do evento “troca de medicamento” foi maior entre os 180 até 360 dias. Após isto o risco diminuiu e voltou a aumentar após 1800 dias.

Tabela 19. Análise do tempo de uso da levomepromazina, usando a tábua de vida para análise durante o período de estudo.

Intervalo	Número de Início	Número de entradas no (dias)	Número de retradas no intervalo	Número de expostos ao risco	Número de eventos finais	Proporção de finalizações	Proporções de sobreviventes	Proporção cumulativa de sobreviventes	Probabilidade de densidade	Taxa de risco
0	2819	643	2497,5	376	0,1506	0,8494	0,8494	0,0008	0,0009	
180	1800	215	1692,5	106	0,0626	0,9374	0,7962	0,0003	0,0004	
360	1479	164	1397,0	70	0,0501	0,9499	0,7564	0,0002	0,0003	
540	1245	127	1181,5	45	0,0381	0,9619	0,7275	0,0002	0,0002	
720	1073	121	1012,5	36	0,0356	0,9644	0,7017	0,0001	0,0002	
900	916	98	867,0	38	0,0438	0,9562	0,6709	0,0002	0,0002	
1080	780	82	739,0	23	0,0311	0,9689	0,6500	0,0001	0,0002	
1260	675	100	625,0	18	0,0288	0,9712	0,6313	0,0001	0,0002	
1440	557	98	508,5	14	0,0276	0,9724	0,6139	0,0001	0,0002	
1620	445	333	278,5	13	0,0467	0,9533	0,5853	0,0002	0,0003	
1800	99	83	57,5	4	0,0696	0,9304	0,5445	0,0002	0,0004	
1980	12	10	7,0	1	0,1429	0,8571	0,4668	0,0004	0,0009	
2160	1	1	0,5	0,0	0,0000	1,0000	0,4668	0,0000	0,0000	

O intervalo médio de uso da levomepromazina foi de 2083,1 dias

Tabela 20: Análise do tempo de uso do zuclopentixol, usando a tábua de vida para análise durante o período de estudo.

Intervalo	Número de	Número de	Número de	Número de	Proporção de	Proporções de	Proporção	Probabilidade	Taxa de
Início	entradas no	retiradas no	expostos ao	eventos	finalizações	sobreviventes	cumulativa de	de densidade	risco
(dias)	intervalo	intervalo	risco	finais			sobreviventes		
0	2984	633	2667,5	337	0,1263	0,8737	0,8737	0,0007	0,0007
180	2014	337	1845,5	154	0,0834	0,9166	0,8008	0,0004	0,0005
360	1523	181	1432,5	96	0,0670	0,9330	0,7471	0,0003	0,0004
540	1246	163	1164,5	77	0,0661	0,9339	0,6977	0,0003	0,0004
720	1006	112	950,0	61	0,0642	0,9358	0,6529	0,0002	0,0004
900	833	99	783,5	56	0,0715	0,9285	0,6062	0,0003	0,0004
1080	678	74	641,0	36	0,0562	0,9438	0,5722	0,0002	0,0003
1260	568	68	534,0	33	0,0618	0,9382	0,5368	0,0002	0,0004
1440	467	84	425,0	19	0,0447	0,9553	0,5128	0,0001	0,0003
1620	364	284	222,0	16	0,0721	0,9279	0,4759	0,0002	0,0004
1800	64	42	43,0	6	0,1395	0,8605	0,4095	0,0004	0,0008
1980	16	13	9,5	2	0,2105	0,7895	0,3233	0,0005	0,0013
2160	1	1	0,5	0	0,0000	1,0000	0,3233	0,0000	0,0000

O intervalo médio de uso do zuclopentixol foi de 1682,5 dias

14.0. Discussão

Nos últimos anos vem ocorrendo uma mudança importante no cenário do internacional no que diz respeito ao consumo dos antipsicóticos. Tal mudança foi sinalizada também no trabalho de MOND, MORICE, OWEN et al. (2003) que relata o consumo de antipsicóticos na Austrália entre os anos de 1995 a 2001, indicando que o uso de antipsicóticos atípicos vem crescendo em detrimento dos antipsicóticos típicos. Ao se avaliar o conjunto dos dados de sete anos de consumo de medicamentos a prevalência de antipsicóticos mostrou um declínio, bem como o número de casos incidentes. O mercado farmacêutico dinamarquês sofreu alterações com a introdução de novos antidepressivos durante o período de estudo. Somando-se a isto antipsicóticos potencialmente poderiam estar sendo utilizados no tratamento para certos tipos de depressão e tal fato poderia justificar ao menos parcialmente a queda na prevalência e incidência no consumo de antipsicóticos. No entanto, ao se ponderar que o declínio da prevalência dos antipsicóticos de alta, média e baixa dosagem, o aumento observado da prevalência dos antipsicóticos atípicos não foi inversamente proporcional. Pressupõe-se que possivelmente houve aumento exagerado do consumo de antipsicóticos atípicos, passando de 0,73‰ para 2,16‰ apresentando um aumento de 195,9% (figuras 4 e 5), corroborando os dados da literatura quando se fala na expansão de consumo dos mesmos (MOND, 2003). Nota-se que apesar de ter ocorrido um decréscimo no consumo dos antipsicóticos típicos, o crescimento dos atípicos foi superior indicando que outras investigações são necessárias para compreender este fenômeno.

Na Dinamarca os antipsicóticos são indicados majoritariamente para utilização em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia com sintomas alucinatórios, psicose paranóide, desordens afetivas maníacas ou hipomaniacas, certos tipos de delírios (por exemplo: pacientes urêmicos, intoxicação por anfetamina), psicoses orgânicas com características agressivas (exemplo: idosos em processo de demenciação) (LÆGEMIDDELKATALOGET, 2003). Seu uso é comum em transtornos bipolares e em depressão severa. No grupo dos idosos o uso de antipsicóticos mostrou-se elevado em relação a outros estratos etários, tanto no grupo dos típicos quanto no dos atípicos. Esta indicação poderá ser adequada de acordo com a indicação clínica preconizada no país. No entanto observou-se que idosos com idade igual ou superior a 90 anos receberam maiores doses dos que os idosos com menor idade. Além do que os dados mostram expressivo aumento da DDD/ 1000 habitantes/ dia quando se observa seu comportamento ao longo dos estratos etários. Os extremos de idade apresentam grande variação entre as doses (tabela 16). Esta observação torna-se preocupante quando é sabido que com a idade aumentam também os riscos de polifarmácia e a ocorrência de reações adversas a medicamentos.

O consumo de antipsicóticos foi influenciado pelo gênero, onde homens notadamente utilizaram mais. Este dado se contrapõe aos dados que têm sido descritos na literatura dinamarquesa (ROSHOLM et al. 1993; ROSHOLM, 1994) e internacional (MOND, MORICE, OWEN et al., 2003). No entanto quando se observa a DDD/ 1000

habitantes/ dia verificou-se que as mulheres utilizam doses maiores do que os homens, dado que é confirmado na literatura (ROSHOLM et al. 1993; ROSHOLM, 1994).

Existem poucos estudos comparando a eficácia entre os diferentes antipsicóticos na literatura médica o que torna difícil emitir juízo de valor sobre uma escolha ou outra. Porém ao avaliar um fármaco é preciso que ele seja analisado sob a luz de conceitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos respeitando as características do grupo etário que se observa. As informações relevantes sobre o perfil de reações adversas deverão ser levadas em conta quando se utiliza tal medicamento.

Ao analisar o conjunto dos dados com especial enfoque à porcentagem de pacientes que trocam de antipsicóticos (*switching pattern*), verificou-se que no período cerca de um terço dos pacientes necessitou mudar para outro medicamento (tabela 20). Este dado pode indicar que a eficácia do tratamento encontra-se dentro de um padrão aceitável. Os dois medicamentos mais utilizados no período, levomepromazina e zuclopentixol, apresentaram longo período de utilização pelos pacientes, indicando possivelmente de que os benefícios foram maiores do que os riscos durante o período de observação.

Na Dinamarca todos os medicamentos são vendidos em farmácias autorizadas pelo estado. É o Ministério da Saúde que decide o número de farmácias e sua localização e em 2000 existiam aproximadamente 300 farmácias na Dinamarca. Desta forma a assistência farmacêutica se faz presente em todas as farmácias do país e os medicamentos onde se exige prescrição médica ou odontológica de forma alguma são vendidos sem receita (DANISH MINISTER OF HEALTH, 2000). Desde 1992 o *Funen County* vem

coletando os dados a respeito do consumo primário de medicamentos, ou seja, os medicamentos que são dispensados nas farmácias. Os resultados obtidos a partir da análise dos dados do OPED compõem um panorama complexo e multi-fatorial que nem sempre será compreendido somente avaliando-se dados de consumo de medicamentos. Todavia é estratégia importante para se conhecer como medicamentos são usados em uma sociedade e instrumento imprescindível para um diagnóstico de possíveis problemas. É também instrumento que poderá ser utilizado para auxiliar a avaliação da eficácia de um determinado medicamento, especialmente aqueles que são destinados para tratamentos crônicos, quando se observa o tempo de tratamento médio para determinado fármaco.

CONCLUSÃO GERAL

15. Conclusão Geral

Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância são importantes ferramentas para uma terapêutica mais segura e racional, adicionando-se a isto, uma maior racionalidade na alocação dos recursos disponíveis aos diversos níveis dos serviços de saúde. Respondem questões importantes no que tange a segurança e eficácia dos medicamentos. São ferramentas de análise imprescindíveis para qualquer situação onde envolva o uso de medicamentos em seres humanos.

O estudo sobre as RAM que levam à hospitalização mostrou-se importante para divulgar os dados referentes à nossa realidade e que pudesse buscar a prática de uma terapêutica mais racional, calcada em conhecimentos sólidos de farmacologia. É preciso desenvolver estratégias permanentes para estimular o reconhecimento e a notificação de RAM, bem como implantar rotineiramente nos hospitais tais práticas.

Estudar o consumo de antipsicóticos foi importante para o diagnóstico da situacional do consumo desta classe de medicamentos, bem como apontou possíveis alterações no consumo e conseqüentemente mudanças na prevalência e incidência de seu uso. Os dois medicamentos mais utilizados no período, levomepromazina e zuclopentixol, apresentaram longo período de utilização pelos pacientes, indicando possivelmente de que os benefícios foram maiores do que os riscos durante o período de observação.

Estas duas estratégias utilizadas mostram que estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância são instrumentos importantes para diagnóstico dentro

do contexto do uso de medicamentos em uma sociedade. Auxiliam a responder questões importantes no que se refere ao uso racional de medicamentos, bem como a levantar hipóteses para futuras investigações. Podem ser usadas como instrumento para promoção do uso racional de medicamentos quando resultados obtidos são apresentados para os prescritores e consumidores. Podem também orientar os gestores da área da saúde na programação de ações de educação permanente. E deve ser objeto de avaliação especial do gestor da saúde quando estiver exercendo seu papel regulatório no mercado farmacêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

16. Referências Bibliográficas

ADAMS, C.; WILSON, P.; GILBODY, S.; BAGNALL, A.-M.; LEWIS, R. Drug treatments for schizophrenia. **Qual Health Care**, 9:73-9, 2000.

AVORN, J.; CHEN, M.; HARTLEY, R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. **Am J Med**, 73:4-8, 1982.

AVORN, J.; SOUMERAI, S.B. Improving drug-therapy decisions through educational outreach: a randomized controlled trial of academically based “detailing”. **N Engl J Med**, 308:1457-63, 1983.

BAKSAAS, I. Antihypertensive drugs. **Adv Clin Pharmacol Ther**, 6:133-41, 1979.

BAKSAAS, I.; LUNDE, P.K.M. National drug policies: the need for drug utilization studies. **Trends Pharmacol Sci**, 7:331-4, 1986.

BARROS, J.A.C. **A propaganda de medicamentos: atentado à saúde?** São Paulo:Hucitec, 1995. 222p.

BATES, D.W.; CULLEN, D.J.; LAIRD, N.; PETERSEN, L.A; SMALL, S.D.; SERVI, D.; LAFFEL, G.; SWEITZER, B.J.; SHEA, B.F.; HALLISEY, R.; VLIET, M.V.; NEMESKAL, R.; LEAPE, L.L. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. **JAMA**, 274:29-34,1995.

BEARD, K. Hospital-based intensive cohort studies. In: STROM, B.L.; VELO, G.(eds). **Drug epidemiology and post-marketing surveillance**. New :York:Plenum Press, 1992. p 91-8.

BÉGAUD, B.; ARIAS, L.H.M. **Diccionario de Farmacoepidemiología**. Barcelona: Masson, 1997.

BERGMAN, U.; DAHLSTROM, M.; GUNNARSSON, C.; WESTERHOLM B. Why are psychotropic drugs prescribed to out-patients? A methodological study. **Eur J Clin Pharmacol**, 21:249-56, 1979.

BJORNSON, D.C.; SERRADELL, J.; HARTZEMA, A.G. Drug utilization - measurement, classification, and methods. In: HARTZEMA, A.G.; PORTA, M.S.; TILSON, H.M. (eds). **Pharmacoepidemiology: an introduction**, 3rd ed. Cincinnati: Harvey Whitney, 1999. p. 131-60.

BOWMAN, L.; CARLSTED, B.C.; BLACK, C.D. Incidence of adverse drug reactions in adult medical inpatients. **Can J Hosp Pharm**, 47:209-16, 1994.

CAPELLÀ, D. Descriptive tools and analysis. In: DUKES, M.N.G. (ed). **Drug utilization studies: methods and uses**. Copenhagen: WHO Regional Publications. European Series n° 45, 1993. p. 55-78.

CAPELLÀ, D.; LAPORTE, J.R. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. (eds). **Principios de epidemiología del medicamento**, 2ª ed, Barcelona: Masson-Salvat, 1993. p. 67-93.

CHRISTENSEN, D.B. Sources of information and influence on new drug prescribing among physicians in an HMO. **Soc Sci Med**, 13A:313-22, 1979.

CLASSEN, D.C.; PESTONIK, S.L.; EVANS, R.S.; LLOYD, J.F.; BURKE, J.P. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **JAMA**, 227:301-6, 1979.

COURTMAN, B.; STALLINGS, S.B. Characterization of drug-related problems in elderly patients on admission to a medical ward. **Can J Hosp Pharm**, 48:161-6, 1995.

CROOKS, J. Drug epidemiology and clinical pharmacology: their contribution to patient care. **Br J Clin Pharmacol**, 16:351-7, 1983.

DANIEL WW. **Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences**, 6th ed. New York: John Wiley & Sons, 1995. p.633-45.

DANISH MINISTER OF HEALTH. **Health care in Denmark**. 4th ed. Copenhagen, 2000. 63p.

DAVIDSEN, F.; HAGHFEL, T.T.; GRAM, L.F.; BRØSEN, K. Adverse drug reactions and drug non-compliance as primary causes of admission to a cardiology department. **Eur J Clin Pharmacol**, 34:83-6, 1988.

DE VRIES, T.P.G.M.; HENNING, R.H.; HOGERZEIL, H.V.; FRESLE, D.A. **Guide to good prescribing**. Geneva: World Health Organization, 1994. 108 p.

DUKES, M.N.G. Introduction. In: DUKES, M.N.G. (ed). **Drug utilization studies: methods and uses**. Copenhagen: WHO Regional Publications. European Series n° 45, 1993. p. 1-4.

ETZEL, J.V.; BROCAVICH, J.M.; ROUSSEAU, M. Impact of the development of a multidisciplinary adverse drug reaction committee. **Hosp Pharm**, 30:1083-7, 1995.

FATTINGER, K.; ROOS, M.; VERGÈRES, P.; HOLENSTEIN, C.; KIND, B.; MASCHE, U.; STOCKER, D.N.; BRAUNSCHEIG, S.; KULLAK-UBLICK, G.; GALEAZZI, R.L.; FOLLATH, F.; GASSER, T.; MEIER, P.J. Epidemiology of drug exposure and adverse reactions in two Swiss departments of internal medicine. **Br J Clin Pharmacol**, 49:158-67, 2000.

FINNEY, D.J. The design and logic of a monitor of drug use. **J Chron Dis**, 18:77-98, 1965.

FONSECA, M.R.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Rev Saúde Pública, São Paulo**, 36:205-12, 2002.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Managing the risks from medical product use. Creating a risk management framework**. CDER 1999. Rockville, Maryland.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs**. CDER 2002. Rockville, Maryland.

GHARAIBEH, M.; ZIMELI, S.; ABU-RAJAB, A.; DAOUD, Z. Drug-induced admissions to medical wards at Jordan university hospital. **Int J Clin Pharmacol Ther**, 36:478-82, 1998.

GILLEY, J. Towards rational prescribing: better prescribing takes time. **BMJ**, 308:731-2, 1994.

GHOLAMI, K.; SHALVIRI, G. Factors associated with preventability, predictability, and severity of adverse drug reactions. **Ann Pharmacother**, 33:236-40, 1999.

GLAZENER, F.S. Adverse drug reactions. In: MELMON, K.L.; MORRELLI, H.F.;
HOFFMAN, B.B.; NIERENBERG, D.W. (eds). **Melmon & Morrelli's Clinical
Pharmacology: basic principles**, 3rd ed. New York: McGraw Hill, 1992. p. 977-1011.

HAAIJER-RUSKAMP, F.M.; HEMMINKI, E. The social aspects of drug use. In:
DUKES, M.N.G. (ed). **Drug utilization studies: methods and uses**. Copenhagen:
WHO Regional Publications. European Series n° 45, 1993. p. 97-124.

HALLAS, J.; HARVALD, B.; GRAM, L.F.; GRODUM, E.; BRØSEN, K.;
HAGHFEL, T.T.; DAMSBO, N. Drug related hospital admissions: the role of
definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. **J Intern
Med**, 228:83-90, 1990.

HALLAS, J.; GRAM, L.F.; GRODUM, E.; DAMSBO, N.; BRØSEN, K.; HAGHFEL,
T.T.; HARVALD, B.; BECK-NIELSEN, J.; WORM, J.; JENSEN, .K.B.;
DAVIDSEN, O.; FRADSEN, N.E.; HAGEN, C.; ANDERSEN, M.; FRØLUND, F.;
KROMANN-ANDERSEN, H.; SCHOU. J. Drug related admissions to medical wards:
a populations based survey. **Br J Clin Pharmacol**, 33:61-8, 1992.

HALLAS, J.; NISSEN, A. Individualized drug utilization statistics: analysing a
population's drug use from the perspective of individual users. **Eur J Clin Pharmacol**,
47:367-72, 1992.

HALLAS, J. Drug related hospital admissions in subspecialities of internal medicine. **Dan Med Bull**, 43:141-55, 1996.

HALLAS, J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. **Epidemiology**, 7:478-84, 1996.

HALLAS, J.; GAIST, D.; BJERRUM, L. The waiting time distribution as a graphical approach to epidemiologic measures of drug utilization. **Epidemiology**, 8:666-70, 1997.

HANLON, J.T.; SCHMADER, K.E.; SAMSA, G.P.; WEINBERGER, M.; UTTECH, K.M.; LEWIS, I.K.; COHEN, H.J.; FEUSSNER, J.R. A method for assessing drug therapy appropriateness. **J Clin Epidemiol**, 45:1045-51, 1992.

HARAMBURU, F.; POUYANNE, P.; IMBS, J.L.; BLAYAC, J.; BÉGAUD, B.; et al. Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments. **La Presse Médicale**, 29:111-4, 2000.

HARB, G.E.; ALLDREDGE, B.K.; COLEMAN, R.; JACOBSON, M.A. Pharmacoepidemiology of adverse drug reactions in hospitalized patients with human immunodeficiency virus disease. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 6:919-26, 1993.

HEMMINKI, E. The effect of a doctor's personal characteristics and working circumstances on the prescribing of psychotropic drugs. **Med Care**, 12:351-7, 1974.

HEMMINKI, E. The role of prescriptions in therapy. **Med Care**, 13:150-9, 1975.

HEMMINKI, E. Factors influencing drug prescribing: inquiry into research strategy. **Drug Intell Clin Pharm**, 10:321-9, 1976.

HICKEY, F. Innovations in prescribing information: report of the UK Drug Utilisation Research Group - Regional Meeting, King's Conference Centre, University of Aberdeen, Wednesday May, 31, 1995. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, 5:263-7, 1996.

HOGERZEIL, H.V. Promoting rational prescribing: an international perspective. **Br J Clin Pharmacol**, 39:1-6, 1995.

INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASES AND RELATED HEALTH PROBLEMS. 10th Revision, Geneva: World Health Organization, 1992.

JACUBEIT, T.; DRISCH, D.; WEBER, E. Risk factors as reflected by intensive drug monitoring system. **Agents Actions Suppl**, 29:117-25, 1990.

JICK, H.; MIETTINEN, O.S.; SHAPIRO, S.; LEWIS, G.P.; SIKIND, V.; SLONE, D.
Comprehensive drug surveillance. **JAMA**, 213:1455-60, 1970.

KROKSTAD, S.; GJELSVIK, P.A.; MJELVA, E. Reduksjon i forskrivning av B-preparater i allmennpraksis. **Tidsskr Nor Lægeforen**, 115(29):3634-7, 1995.

LADER, M. Psychiatric disorders. In: SPEIGHT, T.M.; HOLFORD, N.H.G. (eds).
Avery's drug treatment, 4th ed. Auckland: Adis, 1997. p. 1395-1453.

LAPORTE, J.R.; BAKSAAS, I.; LUNDE, P.K.M. General background. In: DUKES,
M.N.G. (ed). **Drug utilization studies: methods and uses**. Copenhagen: WHO
Regional Publications. European Series n° 45, 1993. p. 5-22.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G. Estudios de utilización de medicamentos y de
farmacovigilancia. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI G. (eds). **Principios de
epidemiología del medicamento**, 2^a ed. Barcelona: Masson - Salvat, 1993. p. 1-24.

LAWSON, D.H.; BEARD, K. Intensive hospital-based cohort studies. In: STROM,
B.L. (ed). **Pharmacoepidemiology**, 2nd. Chichester: Willey & Sons, 1994. p. 157-69.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, 279:1200-5, 1998.

LE GRAND, A.; HOGERZEIL, H.V.; HAAIJER-RUSKAMP, F.M. Intervention research in rational use of drugs: a review. **Health Policy Plan**, 14:89-102, 1999.

LEPORI, V.; PERREN, A.; MARONE, C. Unerwünschte internmedizinische Arzneimittelwirkungen bei Spitaleintritt. **Schweiz Med Wochenschr**, 129:915-22, 1999.

LEVY, M.; AZAZ-LIVSHITS, T.; SADAN, B.; SHALIT, M.; GEISSLINGER, G.; BRUNE, K. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. **Eur J Clin Pharmacol**, 54:887-92, 1999.

LEVY, M.; NIR, I.; SUPERSTINE, E.; BIRBAUM, D.; ELIAKIM, M. Antimicrobial therapy in patients hospitalized in a medical ward. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. **Israel J Med Sci**, 11:322-34, 1975.

LILJA, J. How physicians choose their drugs. **Soc Sci Med**, 10:363-5, 1976.

LÆGEMIDDELKATALOGET ON LINE, Dinamarca, disponível em <http://www.lk-online.dk/default.asp>. Acessado em março de 2004.

MAJOR, S.; BADR, S.; BAHLOWAN, L.; HASSAM, G.; KHOGAOGHLANIAN, T.; KHALIL, R.; MELHEM, A.; RICHANI, R.; YOUNES, F.; YERETZIAN, J.; KHOGALI, M.; SABRA, R. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations, and relation to self-medicating behavior. **Clin Pharmacol Ther**, 64:450-61, 1998.

MALETTA, G.; MATTOX, K.M.; DYSKEN, M. Guidelines for prescribing psychoactive drugs. **Geriatrics**, 55:65-79, 2000.

MANGRELLA, M.; MOTOLA, G.; RUSSO, F.; MAZZEO, F.; GIASSA, T.; FALCONE, G.; ROSSI, F.; D'ALESSIO, O.; ROSSI, F. Monitoraggio intensivo ospedaliero delle reazioni avverse da ACE-inibitori. **Minerva Med**, 89:91-7, 1998.

MANNESSE, C.K.; DERKX, F.H.; DE RIDDER, M.A.; MAN IN'T VELD, A.J.; VAN DER CAMMEN, T.J. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. **BMJ**, 315:1057-8, 1997.

MAY, F.E.; STEWART, R.B.; CLUFF, L.E. Drug use in the hospital: evaluation of determinants. **Clin Pharmacol Ther**, 16:834-45, 1974.

MAY, F.E.; FULLER, S.; STEWART, R.B. Drug use and adverse reactions prior to and during hospitalization. **J Am Pharm Assoc**, 17:560-3, 598, 1977.

MCKENNEY, J.M.; HARRISON, W.L. Drug-related hospital admissions. **Am J Hosp Pharm**, 33: 792-5, 1976.

MEINERS, M.M.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Rev Assoc Med Bras**, 47(4):332-7, 2001.

MILLER, E.F.R.; MCELNAY, J.C.; WATT, N.T.; SCOTT, M.G.; MCCONNELL, B.J. Factors affecting the unplanned hospital readmission of elderly patients with cardiovascular disease. **Clin Drug Invest**, 21:633-42, 2001.

MILLER, R. Drug surveillance utilizing epidemiologic methods: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. **Am J Hosp Pharm**, 30:584-92, 1973.

MILLER, R. Hospital admissions due to adverse drug reactions: a report from the Boston Collaborative Drug surveillance Program. **Arch Inter Med**, 134:219-23, 1974.

MONANE, M.; DIPIKA, M.M.; NAGLE, B.A.; KELLY, M. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. **JAMA**, 280:1249-52, 1998.

MOND, J.; MORICE, R.; OWEN, C.; KORTEN, A. Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. **Aust N Z J Psychiatry**, 37(1):55-61, 2003.

MOORE, N.; LECOINTRE, D.; NOBLET, C.; MABILLE, M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. **Br J Clin Pharmacol**, 45:301-8, 1998.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELLERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANECK, E.; DOMECH, C.; GREENBLATT, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**, 30:239-45, 1981.

NELSON, K.M.; TALBERT, R.L. Drug-related hospital admissions. **Pharmacotherapy**, 16:701-7, 1996.

NIELSEN, I.; ØSTERLIND, A.W.; CHRISTIANSEN, L.O.; ANDERSEN, T.; HESS, J.; KAMPMANN, J.P.; HANSEN, J.E.M. Drug consumption and age in a department of internal medicine. **Dan Med Bull**, 28:71-3, 1981.

NIERENBERG, D.W.; MELMON, K.L. Introduction to clinical pharmacology. In: MELMON, K.L.; MORRELI, H.F.; HOFFMAN, B.B.; NIERENBERG, D.W. (eds). **Melmon & Morrelli's Clinical Pharmacology: basic principles**, 3rd ed.. New York: McGraw-Hill, 1992. p.1-51

OBORNE, C.A.; BATTY, G.M.; MASKREY, V., SWIFT, C.G.; JACKSON, S.H.D.
Development of prescribing indicators for elderly medical inpatients. **Br J Clin Pharmacol**, 43:91-7, 1997.

O'HARA, D.A.; CARSON, N.J. Reporting of adverse events in hospitals in Victoria, 1994-1995. **Med J Aus**, 166:460-3, 1997.

PRADO, M.A.; LIMA, M.P.; GOMES, I.R.; BERGSTEN-MENDES, G. The implementation of a surgical antibiotic prophylaxis program: the pivotal contribution of the hospital pharmacy. **Am J Infect Control**, 30:49-56, 2002.

POUYANNE, P.; HARAMBURU, F.; IMBS, J.L.; BÉGAUD B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. **BMJ**, 320:1036, 2000.

ROSHOLM, J.U.; HALLAS, J.; GRAM, L.F. Outpatient utilization of antidepressants: a prescription database analysis. **J Affect Disord**, 27:21-8, 1993.

ROSHOLM, J.U.; HANSEN, L.J.; HALLAS, J.; GRAM, L.F. Neuroleptic drug utilization in out-patients – a prescription database study. **Br J Clin Pharmacol**, 36:579-83, 1993.

ROSHOLM, J.U.; HALLAS, J.; GRAM, L.F. Concurrent use of more than one major psychotropic drug (polypsychopharmacy) in out-patients – a prescription database study. **Br J Clin Pharmacol**, 37: 533-8, 1994.

ROSHOLM, J.U.; GRAM, L.F.; ISACSSON, G.; HALLAS, J.; BERGMAN, U. Changes in the pattern of antidepressant use upon the introduction of the new antidepressants: a prescription database study. **Eur J Clin Pharmacol**, 52:205-9, 1997.

SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE. Política nacional de medicamentos: informes técnicos. **Rev. Saúde Pública**, 34:206-9, 2000.

SCHLIENGER, R.G.; LÜSCHER, T.F.; SCHOENENBERGER, R.A.; HAEFELI, W.E. Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. **Pharm World Sci**, 21:110-5, 1999.

SEIDL, L.G.; THORNTON, G.F.; SMITH, J.W.; CLUFF, L.E. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions III. Reactions in patients on a general medical service. **Bull Johns Hopkins Hosp**, 119:299-315, 1966.

SMIDT, N.A.; MCQUEEN, E.G. Adverse reactions to drugs: a comprehensive hospital inpatient survey. **N Z Med J**, 76(487):397-401, 1972.

SIMPSON, G.M.; PI E.H.; SRAMEK, J.R. Neuroleptics and antipsychotics. In:
DUKES, M.G.M.(ed). **Meyler's side effects of drugs**, 13th ed. Amsterdam:
Elsevier,1996. p. 117-135

SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS; ACCIÓN
INTERNACIONAL PARA LA SALUD - AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE. **O que
é uso racional de medicamentos**. São Paulo: Sobravime, 2001. 123p

SOUMERAI, S.B.; AVORN, J. Predictors of physician prescribing change in an
educational experiment to improve medication use. **Med Care**, 25: 210-221, 1987.

SOUMERAI, S.; AVORN, J. Efficacy and cost-containment in hospital
pharmacotherapy: state of the art and future directions. **Milbank Mem Fund Q
Health Soc**, 62:447-74, 1984.

STOLLEY, P.D.; BECKER, M.H.; LASAGNA, L.; McEVILLA JD, SLOANE LM.
The relationship between physician characteristics and prescribing appropriateness.
Med Care, 10:17-28, 1972.

STROM, B.L.; MELMON, K.L.; MIETTINEN, O.S. Post-marketing studies of drug
efficacy: why? **Am J Med**, 78:475-80, 1985.

STROM, B.L. What is pharmacoepidemiology? In: STROM, B.L. (ed). **Pharmacoepidemiology**, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1994. p. 1-13.

TOGNONI, G. Pharmacoepidemiology of psychotropic drugs in patients with severe mental disorders in Italy. Italian Collaborative Study Group on the Outcome of Severe Mental Disorders. **Eur J Clin Pharmacol**, 55:685-90, 1999.

TOMSON, Y.; WESLING, A.; TOMSON, G. General practitioners for rational use of drugs. Examples from Sweden. **Eur J Clin Pharmacol**, 47:213-9, 1994.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre**. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden, 2000. 24p.

VAN DEN BEMT, P.M.; EGBERTS, A.C.; LENDERINK, A.W.; VERZIIL, J.M.; SIMONS, K.A.; VAN DER POL, W.S.; LEUFKENS HG. Adverse drug events in hospitalized patients: a comparison of doctors, nurses and patients as sources of reports. **Eur J Clin Pharmacol**, 55:155-8, 1999.

WADE, O. The concept of drug utilization studies. In: BERGMAN, U.; GRÍMSSON, A.; WAHBA, A.H.W.; WESTERHOLM, B. (ed). **Studies in drug utilization: methods and applications**. Copenhagen: WHO Regional Publications. European Series n° 8, 1979. p. 3-15.

WANING, B.; MONTAGNE, M. Experimental study designs. In: WANING, B.; MONTAGNE, M. (eds). **Pharmacoepidemiology: principles and practice**. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 63-78.

WARDELL, W.M.; TSIANCO, M.C.; ANAVEKAR, S.N.; DAVIS, H.T. Postmarketing surveillance of new drugs: I. Review of objectives and methodology. **J Clin Pharmacol**, 19:85-94, 1979.

WIHOLM, B.E. Postmarketing surveillance of ADRs by spontaneous reporting and register data: the Swedish approach. In: Strom, B.L.; Velo, G. (eds). **Drug epidemiology and post-marketing surveillance**. New York: Plenum Press, 1992. p. 9-20.

WIHOLM, B.E.; OLSSON, S.; MOORE, N.; WOOD, S. Spontaneous reporting systems outside the United States. In: Strom, B.L. (ed). **Pharmacoepidemiology**, 2nd ed. Chichester: John Willey & Sons, 1994. p. 139-55.

WILLIAMSON, P.M. The adoption of new drugs by doctors practising in group and solo practice. **Soc Sci Med**, 9:233-6, 1975.

WILLIAMSON, J.; CHOPIN, J.M. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: a multicentre investigation. **Age Ageing**, 9:73-80, 1980.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International drug monitoring. The role of the hospital.** Geneva: World Health Organization, Technical Report Series n° 425, 1969. 24p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The selection of essential drugs.** Geneva: World Health Organization, Technical Report Series n° 615, 1977. 36p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medical products and the Internet. A guide to finding reliable information.** Geneva: World Health Organization, 1999.

Disponível em <http://www.who.int/medicines/librarv/qsm/who-edm-qsm-99-4/medicines-on-internet-guide.html>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Use of Essential Drugs. Ninth report of the WHO Expert Committee.** Geneva: World Health Organization, Technical Report Series n° 895, 2000. Disponível em www.who.int/medicines

WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment**, 3rd ed. Oslo: World Health Organization Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology, 2000. 268p.

WU, F.L.; YANG, C.; SHEN, L.; CHEN, C.Y. Adverse drug reactions in a medical ward. **J Formos Med Assoc**, 95:241-6, 1996.

ZILLERUELO, I.; ESPINOZA, E.; RUIZ, I. Influence of the assessment of the severity on the frequency of adverse drug reactions (ADRs). **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol**,25:328-33, 1987.

APÊNDICES

Apêndice 17.1. Reações adversas como determinantes da admissão hospitalar.

Ano de publicação	Autor	País	Tipo de estudo	Especialidade de	Duração do estudo	Denominador	% RAM	Obs
1966	Seidl, LG, Thornton GF, Smith JW et al.	EUA	Monitoramento intensivo	4 enfermarias de emergência clínica	3 meses	714 pacientes	3,9%	RAM mais frequentes: eritema multiforme, doença do soro e arritmias cardíacas
1972	Smidt NA, McQueen EG	Nova Zelândia	Estímulo ao relato espontâneo de RAM, revisão de prontuários e contato com os notificadores	Clínica, cirurgia, ginecologia e obstetria, pediatria, psiquiatria e geriatria	6 meses	9104 pacientes	0,3%	-
1974	Miller RR	EUA, Canadá e Israel	Monitoramento intensivo (BCDSP)	Enfermarias de Clínica em 7 hospitais	2 anos e 9 meses	7017 admissões	3,7%	Medicamentos implicados: digoxina, aspirina, prednisona e warfarina 40% foram reações cutâneas e 33,6% foram náusea, vômito ou diarreia
1975	Levy M, Nir I, Superstine E et al.	Israel	Monitoramento intensivo (BCDSP) para antibióticos	Medicina interna	3 anos	1700 pacientes	6,5%	Medicamentos implicados: diuréticos, digitálicos e aspirina
1976	McKenney JM, Harrison WL	EUA	Monitoramento intensivo	Medicina interna	2 meses	216 pacientes	7,9%	

Ano de publicação	Autor	País	Tipo de estudo	Especialidade	Duração do estudo	Denomina- -dor	% RAM	Obs
1977	May FE, Fuller S, Stewart RB	EUA	Monitoramento intensivo	Departamento de medicina interna	6 meses	334 pacientes	9,3%	-
1980	Williamson J, Chopin JM	Reino Unido	Estímulo ao relato espontâneo de RAM	Enfermarias de geriatria em 49 hospitais	1 ano	1998 pacientes	10,5%	Medicamentos implicados: hipnóticos, sedativos, anticonvulsivantes
1988	Davidson F, Haghfelt T, Gram LF, Brøsen K	Dinamarca	Revisão de prontuários, coleta de sangue e entrevistas	Cardiologia	2 meses	426 pacientes	11,5%	Medicamentos implicados: tiazídicos, beta-bloqueadores, antagonistas do cálcio
1990	Jacubeit T, Drisch D, Weber E	Alemanha	Monitoramento intensivo	Medicina interna	7 anos	70407 pacientes	1,6%	-
1990	Hallas J, Harvald B, Gram LF et al.	Dinamarca	Monitoramento intensivo	Medicina interna	2 meses	333 pacientes	8,1%	-
1992	Hallas J, Gram LF, Grodum E et al	Dinamarca	Monitoramento intensivo	6 departamentos de medicina interna	15 meses	1999 pacientes	7,9%	-
1994	Bowman L, Carlsted BC, Black CD	Canada	Estudo prospectivo observacional	Medicina interna	4 meses	1024 pacientes	23,1%	-
1995	Etzel JV, Brocovich JM, Rousseau M	EUA	Estímulo à notificação espontânea	Todas	2 anos	Não informado	1º ano: 1,2% 2º ano: 2,1%	Impacto da implantação de um comitê de RAM
1995	Courtman B, Stallings SB	Canada	Revisão de prontuários	Enfermaria de emergência clínica e geriatria	4,5 meses	150 pacientes	10,7%	Medicamentos implicados: AINE** e digoxina
1996	Nelson JM, Talbert RL	EUA	Monitoramento intensivo	Unidade coronariana, unidade de terapia intensiva e serviço de medicina interna	1 mês	450 pacientes	5,3%	-

Ano de publicação	Autor	País	Tipo de estudo	Especialidade	Duração do estudo	Denominação	% RAM	Obs
1996	Wu FL, Yang C, Shen L, Chen C	Taiwan	Monitoramento intensivo	Medicina de família	16 meses	666 pacientes	3,5%	RAM mais freqüentes: cutânea, gastrointestinais, discrasias sanguíneas
1996	Hallas J	Dinamarca	Revisão de prontuários, coleta de sangue e entrevistas	Medicina interna, cardiologia, gastroenterologia, geriatria e pneumologia	1 ano	1999 pacientes	5,8%	-
1997	Classen DC, Pestonik SL, Evans RS et al.	EUA	Monitoramento dos pacientes usando sistema informatizado para coleta de dados	Todas especialidades em 31 hospitais	3 anos	91574 pacientes	2,43%	-
1997	O'Hara DA, Carson NJ	Austrália	Revisão de prontuários	Todas especialidades em 31 hospitais	2 anos	14210 pacientes	19%	Usou a CID-9 para captura dos casos
1997	Mannesse CK, Derkx FHM, de Ridder MAJ et al.	Holanda	Monitoramento intensivo para pacientes com idade > 70 anos	Enfermarias de clínica	3 meses	106 pacientes	42%	-
1998	Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M	França	Monitoramento intensivo	Medicina interna	6 meses	329 pacientes	3%	-
1998	Major S, Badr S, Bahlawan L et al.	Libano	Monitoramento intensivo	Enfermarias de medicina interna e pediatria	6 meses	3426 admissões de adultos 885 admissões pediátricas	Adultos: 7% Crianças: 5,7%	Medicamentos implicados: Em adultos AINE**, quimioterápicos e medicamentos do cardiovascular. Em crianças quimioterápicos e antibióticos
1998	Mangrella M, Motola G, Russo F et al.	Italia	Monitoramento intensivo para IECA*	Todas	24 dias	105 pacientes	22%	RAM mais comuns: cefaléia, digestão, exantema,

Ano de publicação	Autor	País	Tipo de estudo	Especialidade	Duração do estudo	Denomina- -dor	% RAM	Obs
1998	Gharaibeh M, Zimeli S, Abu- Rajab A et al.	Jordânia	Monitoramento intensivo	Medicina interna	18 meses	6569 admissões	3,6%	Medicamentos implicados: Quimioterápicos, medicamentos do SNC [†] , hipoglicemiantes orais
1999	Levy M, Azaz- Livshits T, Sadan B, Shalit M et al.	Israel	Estudo prospectivo usando sistema informatizado para captura de RAM através de alterações laboratoriais	Enfermaria de clínica	2 meses	199 admissões	32%	-
1999	Gholami K, Shalviri G	Iran	Estudo prospectivo randomizado	2 enfermarias de medicina interna	9 meses	370 pacientes	7%	-
1999	Lepori V, Perren A, Marone C	Suíça	Estudo prospectivo	Medicina interna	1 ano	2168 pacientes	6,4%	Medicamentos implicados: diuréticos (23%), IECA* (13%) e AINE** (11%)
2000	Poyanne P, Haramburu F, Imbis JL, Bégaud B	França	Estudo transversal para calcular incidência de RAM, casos validados por um comitê independente	Todas especialidades clínicas em 33 hospitais	14 dias	3137 pacientes	3,19%	Medicamentos associados com RAM: estimulantes cardíacos. Antiarrítmicos, antineoplásicos, antitrombóticos.
2000	Fattinger K, Malgorzata R, Vergères P et al.	Suíça	Coorte monitorada usando sistema informatizado	2 enfermarias de medicina interna em 2 hospitais	2 anos	4331 admissões	2,7%	-

* IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina ** AINE: antiinflamatório não esteroideal [†] SNC: sistema nervoso central

Apêndice 17.2. Reações adversas durante a hospitalização.

Ano de publicação	Autor	País	Tipo de estudo	Especialidade	Duração do estudo	Denomina-dor	% RAM	Obs
1966	Seidl, LG, Thornton GF, Smith JW et al.	EUA	Monitoramento intensivo	4 enfermarias de emergência clínica	3 meses	714 pacientes	13,6%	RAM mais frequentes: náusea, vômito, depressão do SNC ⁺ e hipoglicemia
1973	Miller RR	EUA, Canadá e Israel	Monitoramento intensivo (BCDSP)	Enfermarias de Clínica em 9 hospitais	Não informado	138929 admissões	5,5%	-
1977	May FE, Fuller S, Stewart RB	EUA	Monitoramento intensivo	Departamento de medicina geral	6 meses	334 pacientes	10,2%	-
1980	Williamson J, Chopin JM	Reino Unido	Estímulo ao relato espontâneo de RAM	Enfermarias de geriatria em 49 hospitais	1 ano	1998 pacientes	15,5%	Medicamentos implicados: hipotensores, drogas anti-parkinson, psicotrópicos e digitais
1987	Zilleruelo I, Espinoza E, Ruiz I	Chile	Monitoramento intensivo	Serviço de Clínica	Não informado	2559 pacientes	34,2%	-
1990	Jacubeit T, Drisch D, Weber E	Alemanha	Monitoramento intensivo	Medicina interna	7 anos	70407 pacientes	17,9%	-
1993	Harb GE, Alldredge BK, Coleman R et al.	EUA	Estudo prospectivo de pacientes HIV soro positivos	Todas	135 dias	390 pacientes	20%	-
1996	Wu FL, Yang C, Shen L, Chen C	Taiwan	Monitoramento intensivo	Medicina de família	16 meses	666 pacientes	2,7%	-
1998	Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M	França	Monitoramento intensivo	Medicina interna	6 meses	329 pacientes	6,4%	-
1999	Gholami K, Shalviri G	Iran	Estudo prospectivo randomizado	2 enfermarias de medicina interna	9 meses	370 pacientes	7,8%	-

Ano de publicação	Autor	País	Tipo de estudo	Especialidade	Duração do estudo	Denomina- -dor	% RAM	Obs
1999	Van den Bent PMLA, Egberts ACG, Lendrink AW et al.	Holanda	Estímulo ao relato espontâneo de RAM e monitoramento intensivo	Medicina interna e pediatria em 2 hospitais	2 meses	620 pacientes	29%	-
2000	Fattinger K, Malgorzata R, Vergères P et al.	Suiça	Coorte monitorada usando sistema informatizado	2 enfermarias de medicina interna em 2 hospitais	2 anos	4331 admissões	11%	--
2001	Miller EFR, McElroy JC, Watt NT et al.	Irlanda do Norte	Estudo retrospectivo sobre RAM em idosos	Pacientes com diagnóstico de doença do sistema cardiovascular	6 meses	100 pacientes	18%	Medicamentos implicados: diuréticos, beta- bloqueadores, IECA*

† SNC: sistema nervoso central * IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina

Apêndice 17.3. Estudos de utilização de medicamentos antes da hospitalização

Ano de publicação	Autor	País	Tipo de estudo	Especialidade	Duração do estudo	Denominação	Medicamentos mais utilizados	Média de medicamentos por paciente
1977	May FE, Fuller S, Stewart RB	EUA	Monitoramento intensivo	Departamento de medicina geral	6 meses	334 pacientes	Analgésicos, sedativos, tranquilizantes, vitaminas e antiácidos	6,7
1992	Hallas J, Gram LF, Grodum E et al	Dinamarca	Monitoramento intensivo	6 departamentos de medicina interna	15 meses	1999 pacientes	Antireumáticos e analgésicos, drogas cardiovasculares	Com RAM: 4,29 Sem RAM: 3,29 P < 0,0001

Apêndice 17.4. Estudos de utilização de medicamentos durante a hospitalização.

Ano de publicação	Autor	País	Tipo de estudo	Especialidade	Duração do estudo	Denomina -dor	Medicamentos mais utilizados	Média de medicamentos por paciente
1973	Miller RR	EUA, Canadá e Israel	Monitoramento intensivo (BCDSP)	Enfermarias de Clínica em 9 hospitais	Não informado	11526 pacientes	EUA (leite de magnésia, hidrato de cloral), Canadá (hidrato de cloral, diazepam) e Israel (dipirona, diazepam)	8,7
1977	May FE, Fuller S, Stewart RB	EUA	Monitoramento intensivo	Departamento de medicina geral	6 meses	334 pacientes	Sedativos e tranquilizantes, analgésicos, antiarrítmicos e antiácidos	8,04
1975	Levy M, Nir I, Superstine E et al.	Israel	Monitoramento intensivo (BCDSP) para antibióticos	Medicina interna	3 anos	1700 pacientes	Penicilinas, tetraciclina, estreptomicina e cefalosporinas	2,4
1981	Nielsen I, Østerlind AW, Christiansen LO et al.	Dinamarca	Revisão de prontuário	Medicina interna	1 ano	1136 pacientes	Digoxina, nitrazepam e bumetanida	3,8
2000	Fattinger K, Malgorzata R, Vergères P et al.	Suíça	Coorte monitorada usando sistema informatizado	2 enfermarias de medicina interna em 2 hospitais	2 anos	4331 admissões	Paracetamol, dalteparina, ácido acetil salicílico e furosemina	5,0

Apêndice 17.5. .



Estudo de Utilização de Medicamentos e Farmacovigilância Hospitalar
HC - UNICAMP

Enfermaria Geral de Adultos

Uso de Medicamentos Anteriores à Internação

Responsáveis: Profa. Dra. Gun B. Bergsten-Mendes
Grace Pfaffenbach

Protocolo nº: _____

Identificação:

Nome: _____

HC: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Estado Civil: () Solteiro () Casado () Viúvo () Divorciado () Amasiado

Data de internação: ____/____/____ Internação no período: _____

Escolaridade, estudou até _____

Informações do prontuário médico:

Diagnóstico:

Diagnósticos (em ordem de importância)	CID
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

Medicamentos prescritos na última consulta ambulatorial:

Medicamento	ATC

Alergias conhecidas? () Não () sim, _____

Hábitos de vida: (especificar o tipo de fumo e bebida)

Fuma? () Não () Não, mas parou há _____ (tempo) () sim, _____ (cigarros/ dia/ tempo)

Bebe? () Não () Não, mas parou há _____ (tempo; litros/ dia) () sim, _____ (litros/ dia)

Pratica esportes? () Não () sim, _____ (dias/ semana)

Segue alguma dieta? () Não () sim, _____

Observações:

Inquérito Farmacológico:

Quais os medicamentos que você estava tomando nas 2 semanas anteriores à internação?

Nome	Dose/ dia	Via de administração	Duração do uso	Quem Indicou

Entre os problemas de saúde mencionados abaixo, quais você apresentou nas duas semanas anteriores? E o que fez para tratar?

Indicação	Medicamento	Dose /dia	via *	Duração do Uso	Quem Indicou
Artrite/ dor articular					
Azia					
Dor Abdominal					
Dor de Cabeça					
Dor de Garganta					
Dor Lombar					
Dor, de Outros Tipos (especifique)					
Falta de Ar					
Febre					
Gripe					
Infecção Urinária					
Náuseas e Vômitos					
Prisão de Ventre					
Rinite					
Tosse					
Vitaminas					
Outros Problemas (especifique)	Fármaco	Dose /dia	via *	Duração do Uso	Quem Indicou
1.					
2.					
3.					

*via de administração

Você já esteve internado anteriormente por este mesmo problema? () sim () Não

Apêndice 17.6.



Estudo de Utilização de Medicamentos e Farmacovigilância Hospitalar HC - UNICAMP

Enfermaria Geral de Adultos

Notificação de Reação Adversa a Medicamentos

Responsáveis: Profa. Dra. Gun B. Bergsten-Mendes

Grace Pfaffenbach

Identificação:

Nome: _____

HC: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Escolaridade, estudou até _____

Data de internação: ____/____/____ Data da alta: ____/____/____ Data da Notificação: ____/____/____

Reação Adversa (especificar tipo): _____

Diagnóstico Principal da admissão hospitalar	CID

Outros Diagnósticos (co-morbidades):	CID

Evolução do Paciente: ☐ morte ☐ cura ☐ melhora ☐ inalterada ☐ piora

☐ desconhecida ☐ outra, _____

Reação Adversa a Medicamentos

Medicamento(s) suspeito(s) (nome, dose, via de administração e duração do tratamento):

Nome	Dose	Via de Administração	Duração do Tratamento*

*especificar data de início e fim do uso

Indicação do uso do(s) medicamento(s) suspeito(s):

Nome	Indicação

Nome	Dose por dia	Via de Administração	Duração do Uso*

*especificar data de início e fim do uso

	Sim	Não	NS*	Total
1. Existem relatos anteriores sobre a RAM?	+1	0	0	
2. A RAM apareceu após o medicamento suspeito ter sido administrado?	+2	-1	0	
3. Ocorreu melhora da RAM quando o tratamento foi descontinuado ou um específico antagonista foi administrado?	+1	0	0	
4. A RAM reapareceu com a readministração do medicamento?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (outra que o medicamento) que poderia ter causado a reação?	-1	+2	0	
6. A reação reapareceu quando foi administrado placebo?	-1	+1	0	
7. O medicamento foi detectado no sangue (ou outros fluidos) em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0	
8. A reação foi mais severa quando a dose foi aumentada, ou menos severa quando a dose foi diminuída?	+1	0	0	
9. Teve o paciente reação similar a outros medicamentos do mesmo grupo em uma exposição prévia?	+1	0	0	
10. A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+1	0	0	
Total				

*NS: não sabe

Reação levou a internação atual ? ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhecido

Reação surgiu durante a internação ? ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhecido

Reação surgiu na vigência do uso do medicamento ? ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhecido

Reação surgiu após a retirada do medicamento ? ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhecido

A reação adversa foi tratada ? ☐ não ☐ sim Se sim, especifique _____

☐ prolongou o tempo de internação

☐ apresentou risco de vida

Resultados de Exames:

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS COMO DETERMINANTES DA ADMISSÃO HOSPITALAR

GRACE PFAFFENSACH*, OLGA MARIA CARVALHO, GUN BERGSTEN-MENDES

Trabalho realizado no Departamento de Farmacologia e de Clínica Médica, Disciplina de Medicina Interna, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP.

RESUMO – OBJETIVO. A frequência de reação adversa a medicamentos (RAM) como determinante da hospitalização não está bem documentada na literatura médica brasileira. Objetivou-se determinar esta frequência, documentando o padrão de uso de medicamentos antes da hospitalização.

MÉTODOS. O estudo foi realizado em um hospital escola de atenção terciária à saúde. Constatou-se duas fases distintas, sendo a primeira a análise dos dados disponíveis a respeito dos diagnósticos que levaram à admissão hospitalar na enfermaria de Medicina Interna durante o ano de 1997. Após esta análise, foi realizado em 1999 o monitoramento intensivo das RAMs de pacientes internados durante quatro meses e o registro dos medicamentos usados nos 15 dias que antecederam a internação e os padrões de morbidade dos pacientes da enfermaria.

RESULTADOS. Em 1997, ocorreram 938 internações, 53,4% de

pacientes masculinos, com 1,1 diagnóstico por internação e nenhum diagnóstico de RAM. Na segunda fase do estudo, dos 135 pacientes, 52% do sexo feminino, 92% usaram medicamentos antes da internação, e destes, 42% se auto-medicaram nos 15 dias anteriores à internação. A média de uso de medicamentos foi de 3,7. RAM foi responsável por ou teve participação em 6,6% das internações.

CONCLUSÕES. O monitoramento intensivo de pacientes estimula a notificação de RAM e serve como um recurso didático importante na formação dos profissionais de saúde quanto ao uso racional de medicamentos.

UNITERMOS: Uso racional de medicamentos. Reação adversa a medicamentos. Farmacoepidemiologia. Farmacologia clínica. Farmacovigilância.

INTRODUÇÃO

O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem várias facetas. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos, e por outro lado podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, reação adversa a medicamento (RAM) é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas¹. Portanto, não se incluem entre as RAM as *overdoses* (acidentais ou intencionais) e a ineficácia do medicamento para o tratamento proposto.

Para minimizar os riscos de RAM e os custos com a utilização de medicamentos, estes devem ser usados de maneira racional. O uso racional implica em algumas premissas que o clínico deve ter incorporado em sua prática habitual. Estas premissas são: os pacientes devem receber o tratamento farmacológico mais adequado, ou seja, com a dose mínima eficaz e pelo período de tempo correto; é preciso ter certeza do diagnóstico e compreender a fisiopatologia da doença; é preciso compreender a farmacologia das alternativas farmacoterapêuticas disponíveis; é necessário estabelecer metas para avaliação da eficácia e da segurança do tratamento, e ter predisposição de alterar a terapêutica instituída quando esta se mostrar ineficaz ou tóxica².

O estudo sistemático de RAM ou farmacovigilância tem por objeto a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos riscos dos efeitos adversos dos medicamentos, e seus instrumentos de investigação podem ser clínicos, epidemiológicos, experimentais ou diagnósticos³. Estes conhecimentos são importantes para que se possa usar de modo racional um fármaco, promovendo uma terapêutica mais adequada às necessidades dos pacientes,

evitando riscos desnecessários. Muitos efeitos adversos a medicamentos são raros, e sua toxicidade não é previsível através de experimentos em animais ou de ensaios clínicos controlados. Então, o objetivo principal de um monitoramento de reações adversas a medicamentos é definir, o mais rápido possível, a capacidade de um medicamento produzir efeitos indesejáveis¹.

Farmacovigilância hospitalar pode ser desenvolvida usando-se vários métodos. Um método clássico é a monitorização intensiva de pacientes⁴. Este método tem como vantagens o registro de todos os eventos ligados ao paciente, reunindo dados completos e confiáveis, além da presença nas unidades de internação de profissionais com experiência em farmacologia clínica e, capazes de estabelecer o elo de ligação entre as cadeiras de ciências básicas e as cadeiras clínicas, favorecendo a racionalização da terapêutica. Talvez, a maior vantagem deste método seja a atividade educativa, que pode ser desenvolvida durante a execução do programa, tornando a equipe de saúde mais familiarizada com o diagnóstico de RAM, sensibilizada para futuramente notificar espontaneamente a ocorrência de RAM.

*Correspondência:

Departamento de Farmacologia Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP – CEP: 13083-970
Campinas – SP – Fone: (19) 3788 7185
Fax: (19) 3289 2968 – e-mail: gbmendes@osite.com.br

Reações adversas a medicamentos representam parte considerável dos custos médicos. Estima-se que cerca de 3% a 8% das internações em enfermarias de Medicina Interna são relacionadas com RAM^{5,6}, contudo nas diferentes especialidades médicas e dependendo da forma como as RAMs são analisadas, a frequência de RAM como causa de admissão hospitalar poderá variar de 3% a 40%⁵⁻⁹. Recentemente, vários estudos vêm alertando para a importância clínica e ou econômica dos estudos sistemáticos sobre RAM⁵⁻¹⁶. Todas as informações conhecidas sobre RAM como causa de hospitalização são provenientes de países com características demográficas, sociais e com organização dos sistemas de saúde diferentes da realidade brasileira. Pesquisa através do MEDLINE e LILACS mostrou não haver trabalhos brasileiros que relacionem o padrão de uso de medicamentos antes de internação hospitalar e a frequência com que RAM é motivo de internação. Existe, então, necessidade de se conhecer o perfil de uso de medicamentos antes da hospitalização bem como de conhecer a frequência das RAMs que resultam em internação e que têm, portanto, importante impacto socioeconômico. O estudo sistemático das RAMs poderá alterar as informações disponíveis sobre a segurança dos medicamentos.

Este estudo teve por objetivos avaliar de modo sistemático a contribuição de RAM para a admissão hospitalar dos pacientes internados em uma enfermaria de Medicina Interna de um hospital escola, e descrever o uso de medicamentos nos 15 dias anteriores à hospitalização.

MÉTODOS

Modelo de observação

O estudo foi desenvolvido em duas fases. Inicialmente, foi feita uma avaliação dos padrões de morbidade dos pacientes internados na enfermaria de Medicina Interna de um hospital geral de ensino durante o ano de 1997, utilizando o sistema de registro do hospital. Nesta análise inicial, levantou-se o sexo e o diagnóstico de admissão hospitalar.

Após a descrição da causa principal de admissão hospitalar, foi desenvolvida em 1999 a segunda fase, o monitoramento intensivo de pacientes, um estudo no qual os pacientes internados na mesma enfermaria de Medicina Interna foram acompanhados desde a admissão hos-

pitalar até sua alta. Foram descritos os padrões de morbidade, o perfil de uso de medicamentos nas duas semanas anteriores à internação, e a frequência e a natureza de RAM que levaram à internação. Durante quatro meses consecutivos de observação, foram acompanhados todos os pacientes que atenderam os critérios de inclusão. Os critérios de inclusão do estudo foram: ter idade igual ou superior a 13 anos; assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; ser a primeira internação do paciente no período de observação. Os critérios de exclusão foram: ter sido transferido de outro hospital e ou de outra enfermaria; internações por tempo inferior a 72 horas; dados insuficientes. A adesão primária ao tratamento prescrito antes da internação foi avaliada considerando-se as informações fornecidas pelos pacientes durante a entrevista, que utilizou um questionário estruturado orientado por sintomas, e comparou-as com as informações existentes no prontuário médico e com as obtidas através das receitas médicas emitidas por outros serviços de saúde e que foram fornecidas pelos próprios pacientes.

Crítérios de classificação

Os pacientes foram classificados em não-idosos e idosos. Idosos são aqueles com idade igual ou superior a 65 anos de idade⁷. Os não-idosos foram estratificados em dois subgrupos: 13-44 e 45-64 anos. Os critérios para avaliação de RAM foram os estabelecidos pelo algoritmo de Naranjo¹⁸. Somente as RAMs definitivas foram consideradas. Os medicamentos foram classificados de acordo com a *Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) Classification Index*, desenvolvido pelo *Norwegian Medicinal Depot*, sendo recomendado pelo *WHO-DURG (Drug Utilization Research Group)*, para ser utilizado em estudos de utilização de medicamentos^{19,20}. Os diagnósticos dos pacientes foram classificados pela Classificação Internacional de Doenças. Em 1997, foi utilizada a 9ª (CID-9) revisão, e em 1999 a 10ª (CID-10) revisão.

Análise estatística

Foi utilizado o teste do Qui-Quadrado com correção de Yates e as técnicas de regressão, quando aplicável.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

RESULTADOS

Na primeira fase do estudo, foi registrado que ao longo do ano de 1997 ocorreram 938 internações, 437 (46,6%) eram do sexo feminino. Neste ano, a enfermaria contava com 28 leitos ativos e uma média de 78 internações por mês. A proporção do número de diagnósticos por internação foi de 1,1. Os diagnósticos de admissão hospitalar mais frequentes foram doenças cardiovasculares (18,4%); doenças das glândulas endócrinas, da nutrição, do metabolismo e transtornos imunitários (14,3%); neoplasias (10,7%); doenças infecciosas e parasitárias (8,2%). O diagnóstico de RAM não foi encontrado entre os diagnósticos de admissão hospitalar.

Durante a segunda fase do estudo foram avaliados os 135 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, sendo 70 do sexo feminino (52%). A média de idade foi de 49,3 (DP $\pm$ 17,9; 13 – 86). A média de escolaridade da população estudada foi de 5,1 anos de estudo (DP $\pm$ 4,2; 0 – 18). O nível de escolaridade não influenciou de modo significativo a qualidade das informações.

Os diagnósticos que mais frequentemente levaram à internação são apresentados na Tabela 1, distribuídos por sexo e estrato etário não-idoso/idoso. Na Figura 1, está apresentado o número de diagnósticos por paciente distribuído nos estratos etários.

Cento e vinte e quatro pacientes (92,2%) informaram que haviam utilizado medicamentos nos 15 dias anteriores à internação. Destes, 67 (54%) pacientes utilizaram apenas medicamentos prescritos, 34 (27,4%) utilizaram medicamentos prescritos e também se automedicaram, e 23 (18,6%) utilizaram apenas medicamentos por automedicação. A média de uso de medicamentos foi de 3,7 medicamentos por paciente (Tabela 2). Os quatro medicamentos mais utilizados durante os 15 dias antes da admissão ao hospital foram: dipirona, furosemida, captopril e diclofenaco (Tabela 3). As três condições clínicas mais frequentes que levaram à automedicação foram: cefaléia (19 pacientes, com 11 pacientes usando dipirona), gripe (13 pacientes, com oito pacientes usando dipirona) e azia (11 pacientes, com sete pacientes usando antiácidos com bicarbonato de sódio). Nos 15 dias que antecederam a internação, a adesão ao tratamento foi observada em 82% dos pacientes entrevistados.

Figura 1 – Distribuição do número de diagnósticos por pacientes segundo estrato etário

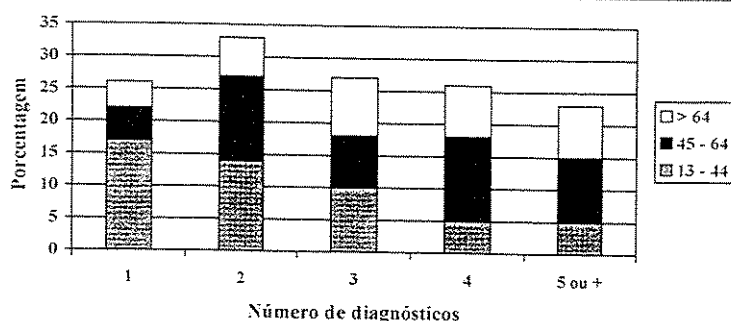


Tabela 1 – Distribuição dos seis diagnósticos de internação hospitalar mais frequentes segundo sexo e estrato etário não-idoso/ idoso

CID-10 Capítulo*	Masculino		Feminino		Total
	< 64	> 64	< 64	> 64	
IX	12 (34%)	7 (20%)	9 (26%)	7 (20%)	35 (26%)
VIII	6 (35%)	1 (6%)	9 (53%)	1 (6%)	17 (12%)
XXI	4 (23%)	4 (23%)	9 (53%)	-	17 (12%)
IV	5 (46%)	-	6 (54%)	-	11 (8%)
XIII	2 (20%)	-	8 (80%)	-	10 (7%)
X	3 (33%)	2 (22%)	1 (11%)	3 (33%)	9 (7%)

* – Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas

IX – Doenças do aparelho circulatório

X – Doenças do aparelho respiratório

XIII – Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo

VIII – Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório não classificados em outra parte

XXI – Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde

Tabela 2 – Distribuição do número de medicamentos prescritos e ou utilizados como automedicação nos 15 dias anteriores à internação segundo estratos etários

Idade	Medicamentos prescritos/número de pacientes	Automedicação/número de pacientes	Total de medicamentos	Total de pacientes †	Média de Medicamentos
13 - 44	102/35	43/25	145	49	3,0
45 - 64	138/39	36/20	174	43	4,0
>64	115/27	24/12	139	32	4,3
Total	355/101	103/57	458	124	3,7

† 34 (27%) pacientes tiveram os dois tipos de exposição

Reação adversa a medicamentos foi responsável ou teve participação em 6,6% das internações (nove pacientes), sendo que 88,8% dos pacientes com RAM eram do sexo feminino (Tabela 4). Os medicamentos do sistema cardiovascular (classe C da ATC) foram responsáveis por 66,6% das RAMs encontradas.

DISCUSSÃO

Ao se comparar o perfil de morbidade dos pacientes nas duas fases do estudo, foi possível verificar que ele vem se mantendo constante. As diferenças encontradas entre as duas fases no que se refere ao número de diagnósticos são marcantes, ficando evidente que as infor-

mações presentes nos sistemas de informação do hospital subestimam a complexidade dos pacientes, pois não fornecem as co-morbidades. Os dados de admissão hospitalar que estão no sistema do hospital são fontes potenciais de informação, no entanto precisam ser melhor trabalhados para que a qualidade do dado gerado possa servir para futuras pesquisas. O estudo sistemático das morbidades e das co-morbidades mais frequentes nesta enfermagem permitiu compor o panorama de sua complexidade e para revelar que as RAM não eram notificadas. Contudo, a documentação completa dos diagnósticos de RAM só foi possível a partir dos dados coletados na segunda fase do estudo.

O uso de medicamentos antes da internação mostrou-se pequeno, especialmente se comparado ao de outros estudos^{21,22}. Apesar de alguns estudos relatarem que idosos e mulheres usam mais medicamentos, isto não foi observado neste estudo^{23,24}. Como se trata de um hospital escola, é razoável esperar que a racionalidade nas decisões terapêuticas prevaleça na maioria das diversas unidades de atendimento. Outra explicação para a pequena quantidade de medicamentos usados poderia ser a não adesão ao tratamento proposto. Entretanto, a avaliação da adesão primária ao tratamento foi feita a partir de entrevistas que questionavam quais medicamentos foram utilizados, e mostrou alto nível de adesão. Esta elevada adesão poderia, ao menos em parte, estar relacionada com a forma como os pacientes são acompanhados nesta disciplina, pois a maior parte dos pacientes internados provém do ambulatório geral de adultos, onde a interação médico-paciente é estimulada e cria-se um forte vínculo entre o médico residente e seu paciente. Este vínculo, quando trabalhado de forma positiva, reforça a probabilidade de o paciente apresentar maior adesão aos tratamentos prescritos. Ao estratificar o grupo de não-idosos em dois subgrupos, foi possível evidenciar que com o aumento da idade, o número de diagnósticos por paciente aumentou (Figura 1) sem um aumento paralelo no uso de medicamentos (Tabela 2). Uma das preocupações no desenho do estudo era que o nível de escolaridade pudesse ser um fator limitante da qualidade das informações, pois a população atendida poderia não informar corretamente e de modo completo o uso de medicamentos. Isto não aconteceu. A auto-

Tabela 3 – Distribuição dos oito medicamentos mais usados antes da internação de acordo com a idade

Medicamento (ATC)	Idade			
	Total	13 - 44	45 - 64	> 64
dipirona (N02BB02)	42 (9.2%)	24 (57.1%)	11 (26.2%)	7 (16.7%)
furosemida (C03CA01)	29 (6.3%)	6 (20.7%)	12 (41.4%)	11 (37.9%)
captopril (C09AA01)	18 (3.9%)	2 (11.0%)	8 (44.5%)	8 (44.5%)
diclofenaco (M01AB05)	18 (3.9%)	12 (66.6%)	3 (16.7%)	3 (16.7%)
digoxina (C01AA05)	15 (3.3%)	2 (13.3%)	7 (46.7%)	6 (40.0%)
dipirona em associação com psicolépticos (N02BB52)	13 (2.8%)	5 (38.5%)	7 (53.8%)	1 (7.7%)
nifedipina (C08CA05)	12 (2.6%)	5 (41.7%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)
metoclopramida (A03FA01)	11 (2.4%)	7 (63.6%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)

Tabela 4 – Reações adversas a medicamentos relacionadas com a admissão hospitalar

Sexo	Idade	Medicamento	Tipo de reação
f	54	captopril	insuficiência renal aguda
f	86	captopril	prurido
f	51	enalapril	insuficiência renal aguda
f	41	metildopa	hipotensão ortostática
f	47	furosemida	uremia
f	53	metformina	hepatotoxicidade
f	21	heparina	rash
f	22	dipirona	angioedema
m	51	digoxina	intoxicação com níveis séricos normais

medicação também não pareceu ser excessiva e, contrariando a crença disseminada, foi na maioria das vezes racional, para o alívio de sintomas comuns que geralmente não requerem uma visita ao médico.

A proporção de pacientes com diagnóstico de RAM na segunda fase do estudo (1999) é semelhante àquela observada em outros trabalhos⁵⁻¹⁶. Apesar da distribuição equitativa dos pacientes em relação ao sexo, verificou-se que RAM foi muito mais frequente nas mulheres, o que tem sido amplamente divulgado na literatura²⁵. Considerando que nenhum diagnóstico de RAM foi registrado no ano de 1997, documenta-se a subnotificação de RAM. Observou-se durante a execução da segunda etapa que RAM, mesmo quando diagnosticada e tratada como tal, não é registrada como diagnóstico com código próprio, previsto na CID-10. A presença constante do investigador favoreceu, em muitas ocasiões, a discussão sobre quais as opções terapêuticas mais racionais e sobre a relevância de identificar e notificar RAM na prática clínica diária. Vários estudos servem para corroborar esta observação, mostrando a importância do profissional de far-

macologia clínica integrado à equipe de saúde para que se observe um uso mais racional dos medicamentos²⁶⁻²⁸. Este tipo de intervenção vem sendo preconizada especialmente nas escolas médicas, onde é possível influenciar o aluno que está sendo formado²⁹. O monitoramento intensivo de pacientes, como forma de farmacovigilância hospitalar, tem como principal benefício o seu potencial educativo, contribuindo para estimular os futuros notificadores de RAM, para que em um futuro próximo, possa existir um sistema de notificação espontânea de RAM.

CONCLUSÕES

Apesar de o estudo mostrar que o uso de medicamentos antes da internação aumenta com a idade, não foi verificada diferença estatística. O nível de escolaridade dos pacientes não teve influência na qualidade das respostas fornecidas, não influenciando a coleta dos dados. Verificou-se um aumento do número de diagnósticos com o aumento da idade. Os pacientes admitidos nesta enfermaria usavam, em média, um número pequeno de medicamentos nos 15 dias anteriores a sua internação. Um bom nível de adesão aos

tratamentos propostos foi verificado entre os pacientes entrevistados e automedicação não pareceu ser abusiva. Mulheres notadamente apresentaram mais RAM que homens, característica que vem sendo relatada em vários estudos. Monitoramento intensivo de pacientes tem um potencial educativo que não pode ser desprezado, colaborando para o uso racional de medicamentos e racionalização de custos com a saúde.

SUMMARY

DRUG ADVERSE REACTIONS LEADING TO HOSPITAL ADMISSION

BACKGROUND. Few studies have addressed how often adverse drug reactions cause hospital admissions in Brazil. This study was carried out in a university hospital looking for the patterns of drug utilization before hospital admission and the frequency of adverse drug reactions.

METHODS. The study was developed in two steps. The first step evaluated the hospital admission morbidity patterns at an Internal Medicine ward during 1997, using the hospital register system. The second step was carried out in 1999 when a hospital-based intensive monitoring program was performed during a 4 months period. Patients admitted to this ward were interviewed for the drugs used during 15 days before admission, their morbidity patterns were described in detail, and the possibility of adverse drug reactions being the cause of hospital admission was evaluated.

RESULTS. During 1997, of the 938 patients admitted to the Internal Medicine ward, 46.6% were female patients, and a mean of 1.1 diagnosis per hospital admission was recorded. No adverse drug reaction was found. During the hospital-based intensive monitoring, of the 135 patients studied, 52% were female, 92% had used at least one drug before the hospital admission, and 42% had used self-medication. The mean of utilized drug was 3.7. Adverse drug reaction was the cause of or contributed to 6.6% of the hospital admissions.

CONCLUSIONS. Hospital-based intensive monitoring stimulates the reporting of drug adverse reactions and is an important resource for training in rational drug use. [Rev Assoc Med Bras 2002; 48(3): 237-41]

KEY WORDS: Adverse drug reaction. Pharmacovigilance. Pharmacoepidemiology. Clinical pharmacology. Rational use of drugs.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Report of a WHO meeting. Geneva: WHO; 1969. p.1-24. (Technical Report Series, n.425)
2. Nierenberg DW, Melmon KL. Introduction to clinical pharmacology. In: Melmon KL, Morrelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW, editors. Melmon & Morrelli's - clinical pharmacology: basic principles. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1992. p.1-51.
3. Bégaud B, Anas LFH. Diccionario de farmacoe epidemiologia. Barcelona: Masson S.A.; 1997. p.61.
4. Jick H, Miettinen OS, Shapiro S, Lewis GP, Sikind V, Stone D. Comprehensive drug surveillance. JAMA 1970; 213: 1455-60.
5. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother 1993; 27: 832-40.
6. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based study. Br J Clin Pharmacol 1992; 33:61-8.
7. Glazener FS. Adverse drug reactions. In: Melmon KL, Morrelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW, editors. Melmon & Morrelli's - clinical pharmacology: basic principles. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1992. p.977-1011.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5.
9. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilie M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 301-8.
10. Classen DC, Pestonik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1997; 277: 301-6.
11. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. JAMA 1995; 274: 29-34.
12. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Hostenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse reactions in two Swiss departments of internal medicine. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 158-67.
13. Major S, Badr S, Bahlawan L, Hassan G, Khogahghlanian T, Khalil R, et al. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations, and relation to self-medicating behavior. Clin Pharmacol Ther 1998; 64:450-61.
14. Manneke CK, Derckx FHM, Ridder MAJ, Man In 't Veld AJ, Van Der Cammen TJM. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. Age Aging 2000; 29:35-9.
15. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. BMJ 2000; 320: 1036.
16. Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Biayac JP, Bégaud B. Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments. Presse Med 2000; 29: 111-4.
17. World Health Organization. The uses of epidemiology in the study of the elderly. Report of a WHO Scientific Group on the Epidemiology of Aging. Geneva: WHO; 1984. p.1-84. (Technical Report Series, n.706)
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
19. Capellà D. Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. Principios de epidemiología del medicamento. 2a ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993. p.67-93.
20. Capellà D. Descriptive tools and analysis. In: Dukes MNG, editor. Drug utilization studies: methods and uses. Copenhagen: WHO Regional Publications; 1993. p.55-78. (European Series, n.45)
21. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. J Intern Med 1990; 228: 83-90.
22. May FE, Fuller S, Stewart RB. Drug use and adverse reactions prior to and during hospitalization. J Am Pharm Assoc (Wash) 1977; 17: 560-98.
23. Inman B. 30 years in postmarketing surveillance. A personal perspective. Pharmacoeconomics Drug Saf 1993; 2:239-58.
24. Skegg DCG, Doll R, Perry J. Use of medicines in general practice. Br Med J 1977; 1:1561-3.
25. Gharaibeh MN, Greenberg HE, Waldman SA. Adverse drug reactions: a review. Drug Info J 1998; 32:232-338.
26. Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach: a randomized controlled trial of academically based "detailing". N Engl J Med 1983; 308:1457-63.
27. Soumerai SB, Avorn J. Predictors of physician prescribing change in an educational experiment to improve medication use. Med Care 1987; 25: 210-21.
28. Schlienger RG, Lüscher TF, Schoenenberger RA, Haefeli WE. Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. Pharm World Sci 1999; 21: 110-5.
29. Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 1-6.

Artigo recebido: 23/05/2001

Aceito para publicação: 20/12/2001

À BEIRA DO LEITO

Envie sua contribuição para esta nova seção da RAMB, que apresenta perguntas com respostas objetivas sobre condutas práticas. Sua colaboração é muito importante para nós.

**Ramb - Rua São Carlos do Pinhal, 324 - CEP 01333-903
São Paulo - SP - Tel.: (11) 3266-6800 - ramb@amb.org.br**