

GRACE MÍRIAM DE ALMEIDA PFAFFENBACH

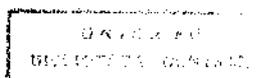
**ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM
CONTEXTO HOSPITALAR:
*EXEMPLO DOS BENZODIAZEPÍNICOS***

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Ciências, área de concentração em Farmacologia.

ORIENTADOR: PROFA. DRA. GUN BIRGITTA BERGSTEN MENDES

CAMPINAS

1997



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	UNICAMP
	P471e
V.	E
	31200
	28/1/97
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	25/07/97
N.º CPD	

CM-00099309-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

P471e Pfaffenbach, Grace Míriam de Almeida
Estudo de utilização de medicamentos em contexto hospitalar:
exemplo dos benzodiazepínicos / Grace Míriam de Almeida
Pfaffenbach. Campinas, SP : [s.n.], 1997.

Orientador : Gun Birgitta Bergsten Mendes
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Doentes hospitalizados. 2. Farmacologia. 3. Medicamentos. I.
Gun Birgitta Bergsten Mendes. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

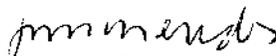
**ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE
MEDICAMENTOS EM CONTEXTO
HOSPITALAR: *EXEMPLO DOS*
*BENZODIAZEPÍNICOS***

GRACE M. A. PFAFFENBACH

CAMPINAS

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências, na Área de Farmacologia da Enfermeira Grace Míriam de Almeida Pfaffenbach.

Campinas, 26 de junho de 1997


Prof. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes
- Orientadora -

***“O coração do homem traça o seu caminho,
mas o Senhor lhe dirige os passos”***

Provérbios 16:9

***Aos meus pais, Carlos e Mirian, a
meus irmãos Carlos Jr., Liliane e Viviane,
à minha irmã do coração Wietske
e à minha avó Anna Lília,
pelo apoio incondicional***

Agradecimentos

À Prof^a Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes pela oportunidade, encorajamento, desafio, confiança depositada, mas especialmente pela amizade e carinho dispensadas, pela presença constante, com uma orientação segura, ensinando-me como conduzir um trabalho científico, mas mais do que isto, ensinando-me a ser mais “gente”.

Aos professores Dra. Albetiza Lôbo de Araújo, Dra. Júlia Prado-Franceschi, Edson Antunes e Nancy A. Teixeira, pela amizade e estímulo.

As amigas Thaís B. T. Braga e Débora Peterson Leite pela amizade, pelos momentos divertidos e especialmente pelo auxílio no levantamento dos dados.

Aos amigos Márcia Regina C. C. da Fonseca e José Eduardo da Fonseca pelo companherismo indispensável durante esta jornada.

Aos colegas do curso de Pós-Graduação, que estiveram sempre presentes: Marli, Maura, Marta, Maurício, Jadson, Maria Lúcia e Ivani.

Ao André Bergsten Mendes, pelo seu grande auxílio na estruturação do banco de dados.

A todos do Departamento de Farmacologia pela ajuda, atenção e amizade. Especialmente às secretárias Gislaine Alípio e Solange Ap. Basso.

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

Ao Serviço de Informática do HC-UNICAMP, pelo fornecimento de informações, sempre atendendo com presteza e precisão.

À Farmácia do HC-UNICAMP, por fornecer gentilmente as cópias das prescrições, material este, de suma importância para a execução deste trabalho.

Sumário

	Página
Lista de Tabelas.....	i
Lista de Quadros.....	vi
Lista de Figuras	vii
Resumo.....	1
1 - Introdução	4
1.1 - Estudos de Utilização de Medicamentos.....	5
1.1.1 - Aspectos Históricos.....	5
1.1.2 - Relevância dos Estudos de Utilização de Medicamentos.....	10
1.1.3 - Estudos de Utilização de Medicamentos em Hospitais.....	14
1.2 - Padrões de Uso de Benzodiazepínicos.....	16
1.2.1 - Farmacologia Clínica dos Benzodiazepínicos.....	17
1.2.1.1 - Farmacocinética dos Benzodiazepínicos.....	18
1.3 - Estudos de Utilização de Benzodiazepínicos em Hospitais.....	19
1.3.1 - Metodologias Empregadas em Estudos de Utilização de Benzodiazepínicos em Hospitais.....	20
1.3.2 - Estudos de Utilização de Benzodiazepínicos em Hospitais no Brasil.....	22
1.4 - Objetivos.....	24
2 - Métodos	25

3 - Resultados.....	31
3.1 - Descrição da População Estudada.....	32
3.1.1 - <i>Distribuição Segundo Sexo e Idade.....</i>	32
3.1.2 - <i>Distribuição Segundo Tipo de Tratamento.....</i>	33
3.1.3 - <i>Distribuição dos Pacientes por Enfermaria.....</i>	33
3.1.4 - <i>Distribuição por Diagnóstico de Alta Hospitalar.....</i>	35
3.1.5 - <i>Distribuição dos Medicamentos mais Prescritos no Hospital.....</i>	35
3.2 - Padrões de Prescrição de Benzodiazepínicos.....	38
3.3 - Padrões de Prescrição de outros Fármacos com Propriedades Depressoras sobre o Sistema Nervoso Central (SNC).....	43
3.3.1 - <i>Padrões de Prescrição de Dipirona em Combinação.....</i>	45
3.3.2 - <i>Padrões de Prescrição de Paracetamol em Combinação.....</i>	51
3.4 - Padrões de Prescrição de Fármacos com Propriedades Depressoras sobre o SNC em Associação.....	55
3.5 - Análise da Adequação das Prescrições.....	56
4 - Discussão.....	58
5 - Conclusões e Recomendações.....	72
Anexo	75
Summary.....	77
Referências Bibliográficas.....	80

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 1: Distribuição de acordo com estrato etário e sexo dos pacientes presentes no hospital no dia do estudo.....	33
Tabela 2: Distribuição etária dos pacientes presentes no hospital no dia de estudo de acordo com enfermagem.....	34
Tabela 3: Distribuição dos diagnósticos de alta de acordo com o estrato etário dos pacientes internados no dia do estudo.....	36
Tabela 4: Prevalência de prescrição de BDZ segundo o sexo dos pacientes presentes no dia do estudo.....	38
Tabela 5: Prevalência de prescrição de BDZ para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo, de acordo com estrato etário.....	39
Tabela 6: Prevalência de prescrição de BDZ para os pacientes do sexo masculino presentes no hospital no dia do estudo de acordo com estrato etário.....	39

Tabela 7: Prevalência de prescrição de BDZ para os pacientes do sexo feminino presentes no hospital no dia do estudo de acordo com estrato etário.....	40
Tabela 8: Prevalência de prescrição de BDZ para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo quanto ao tipo de tratamento.....	40
Tabela 9: Distribuição dos pacientes com prescrição de BDZ pelas diferentes enfermarias do hospital e sua prevalência em relação ao total de pacientes presentes em cada enfermaria.....	41
Tabela 10: Dose média prescrita (DMP) de diazepam para os pacientes internados no dia do estudo, segundo grupos etários.....	42
Tabela 11: Distribuição dos esquemas terapêuticos de diazepam para a via de administração oral.....	42
Tabela 12: Distribuição dos esquemas terapêuticos de diazepam para a via de administração parenteral.....	43
Tabela 13: Frequência de prescrição dos fármacos com ação depressora sobre o SNC.....	44
Tabela 14: Prevalência de prescrição de dipirona em combinação (N02BB52) para os pacientes presentes no dia do estudo.....	45

Tabela 15: Prevalência de prescrição de dipirona em combinação (N02BB52) para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo, de acordo com estrato etário.....	46
Tabela 16: Prevalência de prescrição de dipirona em combinação (N02BB52) para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo quanto ao tipo de tratamento.....	47
Tabela 17: Prevalência de prescrição de dipirona em combinação (N02BB52) para os pacientes do sexo masculino presentes no hospital no dia do estudo de acordo com tipo de tratamento.....	47
Tabela 18: Prevalência de prescrição de dipirona em combinação (N02BB52) para os pacientes do sexo feminino presentes no hospital no dia do estudo de acordo com tipo de tratamento.....	48
Tabela 19: Distribuição dos pacientes com prescrição de dipirona em combinação pelas diferentes enfermarias do hospital, e sua prevalência em relação ao total de pacientes presentes em cada enfermaria.....	49
Tabela 20: Dose média prescrita (DMP) de dipirona em combinação para os pacientes internados no dia do estudo, segundo grupos etários.....	50

Tabela 21: Distribuição dos esquemas terapêuticos prescritos para dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina, para a via de administração oral.....	50
Tabela 22: Distribuição dos esquemas terapêuticos prescritos para 1 ampola (2 ml) de dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina para a via de administração parenteral.....	50
Tabela 23: Prevalência de prescrição de paracetamol em combinação (N02BE71) para os pacientes presentes no dia do estudo.....	51
Tabela 24: Prevalência de prescrição de paracetamol em combinação (N02BE71) para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo, de acordo com estrato etário.....	52
Tabela 25: Prevalência de prescrição de paracetamol em combinação* (N02BE71) para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo quanto ao tipo de tratamento.....	52
Tabela 26: Distribuição dos pacientes com prescrição de paracetamol em combinação pelas diferentes enfermarias do hospital, e sua prevalência em relação ao total de pacientes presentes em cada enfermaria.....	53

Tabela 27: Dose média prescrita (DMP) de paracetamol em combinação dose-fixa com codeína para os pacientes internados no dia do estudo, segundo grupos etários.....	54
Tabela 28: Distribuição dos esquemas terapêuticos prescritos para paracetamol em combinação dose-fixa com codeína, para a via de administração oral.....	54

Lista de Quadros

	Página
Quadro 1: Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) e principais metabólitos ativos de alguns BDZs.	19
Quadro 2: Prevalência dos medicamentos mais prescritos para os pacientes internados no dia do estudo, segundo o grupo etário.....	37

Lista de Figuras

	Página
Figura 1: A história do desenvolvimento de um fármaco.....	11

RESUMO

Resumo

Nos últimos anos o uso de benzodiazepínicos (BDZ) em hospitais tem sido objeto de análise em vários países. Estudos de utilização de medicamentos são escassos em países em desenvolvimento, e existem poucos estudos sobre padrões de utilização de medicamentos no Brasil.

Os objetivos deste estudo foram contribuir com novas informações sobre métodos de estudos de utilização de medicamentos em hospitais, avaliar os padrões de prescrição de BDZ, bem como as prescrições de outros fármacos com ação depressora sobre o SNC.

Foi realizado um estudo transversal em um hospital escola de 329 leitos ativos. No dia do estudo (29/ 06/ 95), todas as folhas de prescrição dos pacientes adultos não-psiquiátricos clínicos e cirúrgicos, foram examinadas para se verificar a ocorrência de prescrição de BDZ e de outros fármacos com ação depressora sobre o SNC. O Pronto Socorro e a Unidade de Terapia Intensiva foram excluídos. A farmácia hospitalar dispensa somente diazepam e midazolam. Os dados foram analisados usando o teste do chi-quadrado e análise de variância. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

A população de estudo foi de 273 pacientes. Cinquenta e oito por cento (157) destes pacientes receberam tratamento clínico. Cinquenta e seis (20,5%) eram idosos,

com idade acima de 64 anos. Cento e setenta e cinco (64,1%) eram homens. Diazepam foi o 12^o fármaco mais prevalente. A prevalência para a prescrição de BDZ foi de 8,8%. Não foi observada diferença entre sexo e idade para as prescrições dos pacientes com BDZ. Quando o foco se direcionou para outros fármacos com ação depressora sobre o SNC, dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina (n=87, 31,9%) foi o fármaco mais prevalente, seguido de paracetamol em combinação dose-fixa com codeína (n=38, 13,9%).

Dipirona em combinação inclui em sua formulação a prometazina, um anti-H1 com potente ação sedativa. Quando se observou a via de administração deste fármaco, foi verificado que 83 pacientes (95,4%) receberam prescrição para a via parenteral. Mas 57,1% destas prescrições foram para pacientes recebendo outros medicamentos pela via oral, sugerindo que ocorreu um uso desnecessário da via parenteral.

A prometazina contida neste medicamento ajuda a explicar a pequena prevalência de prescrição de BDZ. A Organização Mundial da Saúde recomenda para a seleção de medicamentos essenciais, *que combinações em dose-fixa só são aceitáveis quando a dose de cada ingrediente atende à necessidade de uma população definida e a combinação tenha provado sua vantagem sobre a administração de compostos simples, no que se refere ao seu efeito terapêutico, segurança ou adesão ao tratamento*. Como dipirona em combinação não atende a estas recomendações, deveria ser removida do formulário terapêutico do hospital, após discussão com os prescrevedores.

INTRODUÇÃO

1- Introdução

“Medicamentos sozinhos não são suficientes para promover saúde, mas têm um papel importante em proteger, manter e restituir a saúde das pessoas”, (LUNDE & LEVY, 1979).

1.1 - Estudos de Utilização de Medicamentos

1.1.1 - Aspectos Históricos

Desde os tempos mais remotos o homem vem fazendo uso de infusões, cataplasmas, pós, enfim, lançando mão de recursos que em última análise refletem a busca da cura e ou alívio dos males que o afligem. Estes produtos eram à base de plantas, de sais minerais, e de origem animal, com composição variável e desconhecida, com eficácia discutível.

Desde a virada do século, e muito especialmente nas últimas cinco décadas, o avanço das ciências básicas como química, fisiologia, farmacologia, permitiu a introdução na prática médica de fármacos eficazes, capazes de modificar funções celulares, alterando o curso natural das doenças, mas com a possibilidade de causar efeitos adversos. Observou-se paralelamente uma grande expansão da indústria farmacêutica, com um crescente registro de patentes, e um aumento da demanda da população por medicamentos. Com o desenvolvimento econômico, associado com um

ganho na qualidade de vida das populações, com a introdução dos sistemas nacionais de saúde, juntamente com um arsenal terapêutico eficaz, foi possível que ocorresse uma melhora na qualidade da saúde (DUKES, 1993; LAPORTE; BAKSAAS; LUNDE, 1993).

Este panorama leva a uma reflexão sobre as reais necessidades do uso dos medicamentos, pois sabe-se que muitos são usados maciçamente, podendo aumentar significativamente os custos do sistema de saúde que poderiam, em muitos casos, ser minimizados se os medicamentos fossem usados de maneira racional (SOUMERAI & AVORN, 1984). Muitos profissionais de saúde se perguntam qual seria a parcela entre todos os medicamentos prescritos, que tem uma justificativa válida para sua indicação.

Para que o uso de medicamentos seja o mais racional possível e que os pacientes recebam o tratamento farmacológico mais adequado, ou seja, com a dose mínima eficaz e pelo período de tempo correto, é necessário que se tenha certeza do diagnóstico e compreensão da fisiopatologia da doença, compreensão da farmacologia dos medicamentos a serem usados, que existam metas para avaliação da eficácia e da segurança do tratamento, e predisposição de se alterar a terapêutica recomendada quando esta se mostrar ineficaz (NIERENBERG & MELMON, 1992).

A indústria farmacêutica foi quem primeiro sentiu necessidade de desenvolver um sistema que permitisse conhecer como os medicamentos eram usados na prática. Para se chegar a este objetivo, foi criado na década de 30 o *Intercontinental Marketing Statistics (IMS)*, que se tornou a mais bem sucedida forma de se documentar as prescrições e as vendas de produtos farmacêuticos. Serve quase que exclusivamente aos interesses da indústria, fornecendo suas informações por meio de assinatura (DUKES, 1993).

Foi com estas questões em mente, e após o desastre da talidomida, que se iniciaram os primeiros estudos de utilização de medicamentos na década de 60, no meio acadêmico. Sem uma idéia clara acerca de em que escala e de que modo drogas tão perigosas foram empregadas, tornava-se difícil avaliar a freqüência e a localização do risco. Em 1966-67 foi realizado o primeiro estudo comparativo internacional de utilização de medicamentos, conduzido por Engel, da Suécia e Siderius, da Holanda, que fizeram um estudo comparativo em seis países europeus, no qual evidenciaram as diferenças no padrão de uso dos medicamentos.. Este trabalho desencadeou um evento, o *Symposium on the Consumption of Drugs*, que aconteceu em Oslo em 1969, organizado pelo Escritório Regional para a Europa da OMS. E neste evento foi criado o que veio a ser o *WHO Drug Utilization Research Group (DURG)*, (WADE, 1979).

Desde este simpósio, 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. Estes estudos foram inicialmente realizados, em grande parte, em países do norte da Europa, onde o *DURG* está baseado (DUKES, 1993). Suas primeiras observações acerca de medicamentos foram feitas em comunidades, ou seja, em grandes populações, principalmente pela facilidade de se obterem as informações acerca de dados de vendas, dados que eram informatizados (WESTERHOLM et al., 1979). Esta fase inicial dos estudos de utilização de medicamentos foi marcada pela implementação de várias metodologias que eram apropriadas para a avaliação comparativa de grandes populações.

A fim de possibilitar a comparação de resultados entre os vários estudos de utilização de medicamentos, não somente entre países, mas também analisando as variações do padrão nacional, local, ou institucional ao longo do tempo, deve

necessariamente haver modos comuns de se quantificar e qualificar o uso, e uma forma padronizada de se classificar os fármacos.

A dose diária definida (DDD), expressa por 1000 habitantes e por dia, é forma padronizada de se expressar o consumo de medicamentos recomendada pelo *DURG*. Trata-se da dose média diária de um medicamento para a sua principal indicação terapêutica, em adultos. Esta unidade permite que possam ser feitas comparações entre os números de unidades vendidas ou prescritas por 1000 habitantes por dia (BERGMAN et al., 1975; LUNDE et al., 1979; CAPELLÀ, 1993; MERLO, WESSLING, MELANDER, 1996). Este tipo de unidade de medida se estabelece de maneira arbitrária segundo as recomendações da literatura e do fabricante, e de acordo com as experiências acumuladas com cada produto (CAPELLÀ & LAPORTE, 1989; CAPELLÀ, 1993).

De modo semelhante, para se poder fazer comparações entre países, estados, regiões e ou cidades em diferentes situações ou épocas, foi desenvolvido um sistema de classificação de medicamentos chamado *Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) Classification Index* para que, apesar das diversas características de cada local em relação às suas políticas de medicamentos, fosse possível estabelecer comparações. Este sistema foi desenvolvido pelo *Norwegian Medicinal Depot*, e é recomendado pelo *DURG*, para ser utilizado em estudos de utilização de medicamentos (CAPELLÀ & LAPORTE, 1989; CAPELLÀ, 1993). Esta classificação apresenta cinco níveis. O primeiro é designado por letra e refere-se ao sistema ou órgão onde o fármaco exerce sua ação principal. O segundo nível refere-se ao grupo terapêutico principal a que pertence o fármaco, sendo designado por dois dígitos numéricos. Os 3 níveis subseqüentes indicam, respectivamente, subgrupo terapêutico, subgrupo químico-terapêutico, e substância química (CAPELLÀ & LAPORTE, 1989).

A classificação do diazepam ilustra a estrutura deste sistema:

Diazepam:	
N	- Sistema Nervoso Central (primeiro nível, órgão ou sistema)
N05	- Psiclépticos (segundo nível, grupo terapêutico principal)
N05B	- Traquilizantes (terceiro nível, subgrupo terapêutico)
N05BA	- Benzodiazepínicos (quarto nível, subgrupo químico-terapêutico)
N05BA01	- Diazepam (quinto nível, subgrupo substância química)

Fonte: CAPELLÀ & LAPORTE, 1989.

Vários trabalhos foram publicados seguindo as recomendações do *DURG*. Como exemplos podemos citar o de BAKSAAS (1984), que fez uso da DDD ao analisar as estatísticas de vendas e prescrição de medicamentos anti-hipertensivos em 7 países europeus, e o de HJORT, HOLMEN, WAALER (1984) que fizeram uma análise do padrão de prescrição de anti-hipertensivos na Noruega, analisando as diferenças entre os níveis de atendimento à saúde e relacionando os padrões de prescrição com o padrão de morbidade. Neste último estudo, os autores relataram explicitamente que se utilizaram do sistema de classificação de medicamentos ATC, e do conceito da DDD. WESLING (1987) ao avaliar os dados de vendas dos medicamentos de venda livre, fez

uso da DDD como unidade de medida para comparar as diferenças encontradas no período de observação.

1.1.2 - Relevância dos Estudos de Utilização de Medicamentos

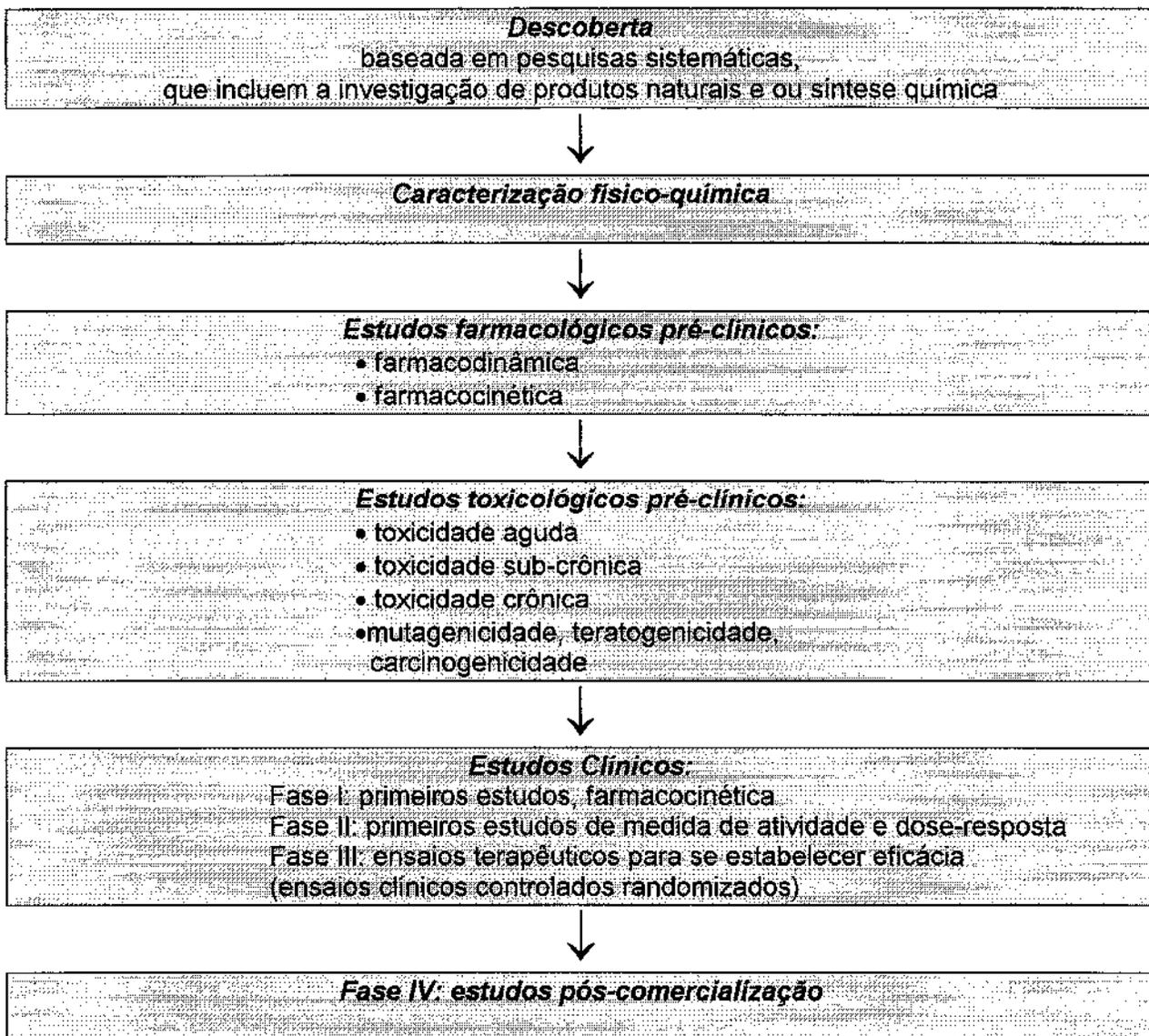
Utilização de medicamentos é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como sendo: *a comercialização, a distribuição, a prescrição e o uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial nas conseqüências médicas, sociais e econômicas (WHO, 1977).*

Assim, estudos de utilização de medicamentos 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 política definidora de uma política de medicamentos, e em um âmbito mais amplo, de uma política de saúde, BAKSAAS & LUNDE (1986). Contribuem para a promoção de uma prescrição mais racional na medida em que orientam intervenções educacionais e regulamentadoras baseadas em problemas levantados pelos estudos. Por exemplo, existem numerosos estudos mostrando que em hospitais-escolas em relação ao uso de antibióticos, o percentual de prescrições inadequadas oscila entre 41-91% (HOGERZEIL, 1995).

Os estudos de utilização de medicamentos fazem parte dos estudos de fase IV ou vigilância pós-comercialização (figura 1), destinados a suprir as informações necessárias para que se completem os dados acerca da segurança e da eficácia de um medicamento, somente possíveis de se obter quando os medicamentos são

empregados na prática, em grande escala. Estas informações podem alterar as informações sobre segurança e eficácia obtidas na fase III do estudo (WHO, 1979).

Figura 1: A história do desenvolvimento de um fármaco.



Fonte: Adaptado de LAPORTE et al. (1993).

Os medicamentos descritos em estudos de utilização podem também ser avaliados em relação à sua eficácia, ou seja, pelo seu valor intrínseco. Por exemplo, LAPORTE, PORTA E CAPELLÀ (1983) conduziram na Espanha um estudo nacional que avaliou a adequação da utilização de medicamentos, baseado na evidência da eficácia clínica (alto valor intrínseco) dos 400 medicamentos mais vendidos. O estudo revelou uma alta proporção de medicamentos com valor duvidoso ou inaceitável, embora existisse uma tendência de um consumo racional de medicamentos, refletida pelo percentual de consumo de medicamentos com alto valor intrínseco.

Os estudos de utilização de medicamentos 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 ao 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 relação de custo/ benefício/ segurança de um medicamento, bem como orientar a alocação de recursos orçamentários para medicamentos de modo mais eficaz. Também é uma abordagem que proporciona a possibilidade de se conhecerem e se compararem os hábitos de diferentes grupos de prescrevedores, de se conhecer e melhorar a qualidade da prescrição, por meio da análise da escolha do medicamento e da forma com que foi proposto seu uso, também permite conhecer os feitos adversos a curto e a longo prazo, fatores de risco associados com predisposição genética, doenças e meio ambiente, nutrição, sexo, idade, gestação, lactação, etc. (WADE, 1979; BAKSAAS & LUNDE, 1986; LAPORTE et al., 1993).

Estudos de utilização de medicamentos podem ser quantitativos e ou qualitativos. Os primeiros estudos foram quantitativos e descritivos, muitas vezes

relacionados com os custos para os sistemas de saúde. Já os estudos qualitativos completam as informações quantitativas iniciais com dados sobre a adequação da prescrição, sobre os hábitos dos prescrevedores, adesão ao tratamento por parte do paciente, etc (CAPELLÀ, 1993). Atualmente existem em alguns locais uma tentativa de se padronizarem as formas de se avaliar o uso de medicamentos, propondo que devem ser observados certos critérios de adequação (HICKEY, 1996). Existem algoritmos para que a prescrição quando analisada em conjunto com outras informações tais como sexo, idade, diagnósticos e resultados de exames laboratoriais, possa ter determinada sua adequação (HANLON et al., 1992; OBORNE et al., 1997).

Entre os diversos tipos de abordagens que podem ser desenvolvidas em estudos qualitativos de utilização de medicamentos pode-se citar o estudo de STOLEY et al. (1972). Em suas observações relataram que médicos jovens, que recém concluíram a residência, com poucos anos de prática médica, e aqueles com cursos adicionais ou curso de pós-graduação, tendiam a prescrever mais adequadamente do que seus pares. HEMMINKI (1974), encontrou em seu trabalho que em média foi prescrito um medicamento para cada diagnóstico e um psicotrópico para cada 10 diagnósticos e, que médicos com maior sensibilidade para problemas sociais e *stress* da vida cotidiana, prescreviam mais psicotrópicos. CROOKS (1983), mostrou que informações a respeito de medicamentos fornecidas pelo meio acadêmico, sobre os resultados de estudos epidemiológicos e de farmacologia clínica, quando disponíveis aos médicos, médicos-residentes, alunos, enfermeiras e farmacêuticos, afetavam de modo positivo e significativo os padrões de prescrição. Tiveram como consequência melhorar a segurança e a eficácia do tratamento dispensado aos pacientes. As informações foram veiculadas na forma de notas de informação de medicamentos, como um guia básico para questões práticas da terapêutica.

1.1.3 - Estudos de Utilização de Medicamentos em Hospitais

Dentre os primeiros estudos de utilização de medicamentos em hospitais destaca-se o de JICK et al. (1970). Este estudo implantou o que se chama de programa de estudo 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 programa permanente de avaliação. Este programa, desenvolvido simultaneamente em 8 hospitais, de quatro países, foi o *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*. Durante alguns anos foram levantados sistematicamente dados a respeito dos pacientes tais como: idade, sexo, peso, história médica, resultados de exames laboratoriais, bem como todas as prescrições, sendo anotados o nome do medicamento, data de início do uso, dose, frequência de administração e demais instruções. Este programa tinha como meta conhecer o padrão de prescrição de medicamentos para pacientes hospitalizados, e posteriormente caracterizar e quantificar a ocorrência de reações adversas a medicamentos, tanto como causadoras da admissão, quanto aquelas ocorridas durante a vigência da internação.

Vários outros estudos foram realizados em âmbito hospitalar. Cabe ressaltar uma falta de padronização nas metodologias. Geralmente cada estudo opta por um método, o que torna a comparação difícil (CROOKS et al., 1965; VICTORA, FACCHINI, GRASSI FILHO, 1982; ANGUNAWELLA & TOMSON, 1988; TOMSON & ANGUNAWELLA, 1990; SHAN et al, 1990). Buscando estabelecer um índice que tornasse as comparações possíveis, BERGMAN et al. (1980) propuseram uma forma de se avaliar o consumo de medicamentos em hospital. Esta forma de avaliação é derivada da DDD/ 1000 habitantes/ dia (BERGMAN et al., 1975), propondo a conversão destes conceitos para dose diária definida expressa por leito-dia (DDD/ leito-dia). Apesar de esta metodologia ter sido aplicada em alguns trabalhos, ainda é

pouco difundida. Um exemplo do uso da DDD/ leito-dia, pode ser encontrado no trabalho de ATANASOVA & TERZIVANOV (1994), que utilizaram este método para avaliar a utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais e de antagonistas de receptor H₂ em dois hospitais na Bulgária.

Existem várias maneiras de se conduzir um estudo de utilização de medicamentos em hospitais. Podem ser usadas para tanto, informações provenientes da farmácia hospitalar, tais como número de prescrições para determinado fármaco, sendo complementadas com informações a respeito do sexo, idade, diagnóstico do paciente (DAVIDSON et al., 1975; KEESSON, GRAY, LAWSON, 1976; SHORR & BAUWENS, 1990), ou então por meio da análise das folhas de prescrição complementada com dados a respeito do uso do medicamento antes e após a internação (SHAN et al., 1990). Também podem-se obter informações provenientes de bancos de dados de hospitais, muitas vezes estruturados com a finalidade de reembolso dos gastos com as internações. Um exemplo é o estudo de ALTMAN et al. (1972), que analisou os padrões de prescrição para psicotrópicos em 4 hospitais norte-americanos por meio de informações computadorizadas, permitindo que se obtivesse uma grande amostra de pacientes para análise. Os períodos de abrangência dos estudos variam de estudo para estudo, desde um único dia (FLEISCHHACKER, BARNAS, STUPPÄCK, 1989; RONA-DESSALLES, SIBBONI, TIGNOL, 1989; VANDEL et al., 1992), até anos de levantamento (DAVIDSON et al., 1975; KEESSON et al., 1976; SHORR & BAUWENS, 1990).

Alguns estudos focalizam certos tipos de fármacos, grupos etários, ou ainda certos eventos ligados à prescrição. Pode-se citar o trabalho de ARANDA, COHEN, NEINS (1976), que levantaram por meio de revisão dos prontuários hospitalares de recém-nascidos, logo após a alta hospitalar, dados para um estudo de utilização de

medicamentos. Registraram dados demográficos tais como: idade gestacional ao nascer e idade pós-natal, datas de admissão e de alta hospitalar, peso ao nascer, sexo, diagnósticos. As informações sobre os medicamentos foram obtidas diretamente das folhas de prescrição e seu uso confirmado através das observações contidas nos prontuários e observações dos enfermeiros. NHACHI, ZVARAYA, KASILO (1994) desenvolveram um estudo de utilização de medicamentos em população residente em casas de repouso e em hospitais em uma área urbana do Zaire. Tinham por objetivo descrever os padrões de uso de medicamentos para esta população, conhecer o padrão de distribuição das doenças, e relacioná-los com os medicamentos, colhendo dados que seriam utilizados para pesquisas futuras e para intervenções educacionais.

1.2 - Padrões de Uso de Benzodiazepínicos

Em 1985, diazepam foi o 8º fármaco mais vendido no mundo (WHO, 1988). Os padrões de uso de BDZ em comunidades têm sido descritos em vários países, desde os nórdicos (GRÍMSSON et al., 1979) até no Brasil (NAPPO & CARLINI, 1993), mostrando as diferenças existentes em cada local. Em São Paulo, MARI et al. (1993) determinaram a prevalência do consumo de psicotrópicos em um ano, encontrando que o consumo geral destes medicamentos foi de 101,6 pessoas/ 1000 habitantes. A maior frequência de uso de psicotrópicos foi para o grupo dos tranqüilizantes (80,4 pessoas/ 1000 habitantes), sendo que mulheres usavam mais que homens, e o consumo aumentava com a idade.

WOODS (1992), descreveu a exposição *per capita* anual das populações de vários países a tranqüilizantes e hipnóticos dispensados em farmácias, encontrando o

Brasil em oitavo lugar no ano de 1989, reforçando que este grupo farmacológico tem um destaque importante no arsenal terapêutico nacional. Estas diferenças entre os países são importantes de se conhecerem, pois refletem diferentes diagnósticos e indicações, além de diferentes pressões de mercado (BELLANTUONO et al., 1980).

Existe a necessidade de se avaliar os padrões de uso de BDZ no que concerne às estruturas nacionais de saúde, mas também em práticas individuais de prescrição. É relevante determinar quais são as atitudes dos prescrevedores frente às diversas situações onde o emprego de BDZ pode ser benéfica, bem como as possíveis substituições destes fármacos por outros fármacos, por álcool, por fumo, etc, (BELLANTUONO et al., 1980).

1.2.1 - Farmacologia Clínica dos Benzodiazepínicos

Todos os BDZ têm como propriedades farmacológicas sedação, hipnose, diminuição da ansiedade, relaxamento muscular e atividade anti-convulsivante (LADER, 1987), conferindo um valor terapêutico importante para uma grande variedade de condições. Apresentam como vantagem alta eficácia, rápido início de ação, e baixa toxicidade (ASHTON, 1994). Seu emprego em situações de curta duração poderá ser útil. Mas uma das maiores desvantagens dos BDZ é seu potencial de abuso, que envolve milhões de pessoas em todo o mundo, especialmente pela dependência que causa (WOODS, 1992, ASHTON, 1994).

1.2.1.1 - Farmacocinética dos Benzodiazepínicos

Os BDZ têm importantes diferenças farmacocinéticas. O início da sua ação depende do modo de administração, da dissolução da formulação, da rapidez da absorção e da velocidade com que chega ao cérebro (LADER, 1987; GREENBLATT, SHADER, ABERNETHY, 1983a). A duração da ação tem relação com a lipossolubilidade dos diferentes BDZ. Fármacos mais lipofílicos têm uma menor duração da atividade clínica quando administrados por via endovenosa do que os menos lipossolúveis, principalmente porque a maior lipossolubilidade propicia sua maior redistribuição para sítios periféricos, especialmente para o tecido adiposo (GREENBLATT et al., 1983a).

Duas características contribuem de modo importante para a farmacocinética dos BDZ: a formação de metabólitos farmacologicamente ativos e a meia-vida de eliminação. Todos os BDZ sofrem biotransformação hepática: oxidação (fase I) e ou conjugação (fase II). Estas duas vias metabólicas são controladas de maneiras diferentes, sendo influenciadas com intensidades diferentes por fatores que podem alterar a biotransformação. A oxidação pode ser afetada pela idade (exemplo: nos idosos, a oxidação pode estar prejudicada), certos estados patológicos (exemplo: cirrose hepática), uso concomitante de outros medicamentos (exemplo: cimetidina, estrógenos, dissulfiram ou isoniazida). Já a conjugação é menos suscetível a estes fatores. Estas características determinam a duração de ação de um BDZ. Os que possuem meia-vida de eliminação curta são aqueles que sofrem somente conjugação, e não têm metabólitos ativos. Os de meia-vida de eliminação longa são os que passam pelas fases I e II da biotransformação, e apresentam metabólitos ativos (BELLANTUONO et al., 1980; GREENBLATT, 1983a; LADER, 1987). Estas observações podem ser sumarizadas no quadro 1.

Quadro 1: Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) e principais metabólitos ativos de alguns BDZ.

Benzodiazepínico	$t_{1/2}$ (h)	Principais metabólitos ativos	Duração
Clordiazepóxido	6 - 28	Norclordiazepóxido Demoxepam Nordiazepam Oxazepam	Longa
Diazepam	20 - 70	Nordiazepam Oxazepam Temazepam	Longa
Quazepam	7,5 - 15	Dealkil-flurazepam	Longa
Temazepam	7,3 - 8,3	Oxazepam	Intermediária
Lorazepam	12,6	Desconhecido	Curta a Intermediária
Triazolam	2-6	Desconhecido	Curta

Fontes: BELLANTUONO et al. (1980); GREENBLATT & SHADER(1993); MACZAJ (1993).

1.3 - Estudos de Utilização de Benzodiazepínicos em Hospitais

A partir do início dos anos 70, muitos trabalhos que relataram o uso de BDZ em hospitais (ALTMAN et al., 1972; DAVIDSON et al., 1975; KESSON et al., 1976; PERRY & WU, 1984; SMITH et al., 1986; FLEISCHHACKER et al., 1989; RONA-DESSALLES et al., 1989; SHAN et al., 1990; EDWARDS et al., 1991; VANDEL et al., 1992), mostrando várias facetas do emprego de BDZ. Alguns trabalhos estão mais ligados às indicações do seu emprego, outros falam mais do consumo global, outros dão maior ênfase ao tipo de hospital ou de serviço que mais faz uso, etc.

Analisando alguns trabalhos observou-se que mostram uma grande variação entre os valores que expressam a frequência de prescrição de BDZ, indo de 9,4% (DAVIDSON, et al., 1975) a 82% (SMITH et al., 1986) a percentagem de pacientes que receberam BDZ em algum momento de sua internação. Alguns trabalhos desenvolvem a hipótese de que o uso de BDZ iniciado durante a internação prolongou-se após a alta hospitalar. Para tanto, alguns trabalhos se preocuparam em avaliar as prescrições na alta hospitalar e ou seu seguimento na comunidade, mas não conseguiram confirmar se esta hipótese era verdadeira ou não (SHAN et al., 1990; EDWARDS et al., 1991; VANDEL et al., 1992).

1.3.1 - Metodologias Empregadas em Estudos de Utilização de Benzodiazepínicos em Hospitais

Apesar de existir uma grande variedade de modos de se abordar o estudo de utilização de BDZ em hospitais, pode-se agrupá-los em certas categorias: os que observaram internações completas (O'REILLY & RUSNAK, 1990; SUMMERS, SCHUTTE, SUMMERS, 1990; SHAN et al., 1990), os que observaram um período calendário (KESSON et al., 1976), os que fizeram uma avaliação pontual (FLEISCHHACKER et al., 1989; RONA-DESSALLES et al., 1989; VANDEL et al., 1992), os que avaliaram psicofármacos e ou outras medicações na internação (CORRIGAN, 1983; SMITH, et al., 1986; EDWARDS et al., 1991; TOMSON & ANGUNAWELA, 1990). Também existem trabalhos que tratam de compreender os fatores que afetam a prescrição de BDZ (RAY et al., 1986; LINDEN & GOTHE, 1993a; LINDEN & GOTHE, 1993b). Estes exemplos servem para compor o amplo e variado

cenário de como se pode explorar um estudo de utilização de BDZ em contexto hospitalar, mostrando a grande diversidade de metodologias disponíveis.

Alguns trabalhos merecem destaque pela sua metodologia, em especial pelo seu potencial de replicação, tornando possível estabelecer um parâmetro de comparação. FLEISCHHACKER et al. (1989), realizaram um estudo de prevalência de prescrição de BDZ em um único dia, para as enfermarias que mais prescreveram em um ano. Foi definida uma dose unitária para cada BDZ, como sendo a massa de BDZ contida em cada comprimido, cápsula ou ampola. Se um BDZ tinha mais de uma dosagem na sua forma de apresentação farmacêutica, a mais prescrita era designada como dose unitária. Ao calcularem a prevalência no ponto encontraram o valor de 22% e não houve diferença significativa entre o número de prescrições para homens e mulheres.

RONA-DESSALLES et al. (1989), fizeram um estudo transversal, com duração de um dia, para avaliar a prescrição de BDZ. Exploraram idade, sexo, patologia que motivou a internação, medicamento prescrito, posologia, associação com outros psicotrópicos e interconsulta psiquiátrica durante a internação dos pacientes. Encontraram uma prevalência no ponto de 34%, tendo as mulheres recebido um número de prescrições de BDZ significativamente maior. As patologias mais frequentes para os pacientes com prescrição de BDZ foram: doenças cardiovasculares, traumas, doenças do aparelho digestivo, neoplasias, infecções pulmonares.

VANDEL et al. (1992), realizaram um estudo em um hospital, onde em uma primeira etapa foi determinado que cada comprimido ou ampola seria uma unidade de consumo e depois avaliaram quais as enfermarias que mais prescreviam BDZ. Na segunda etapa avaliaram em um dia o número de prescrições de BDZ nas 6 enfermarias que mais prescreviam, a saber: Psiquiatria, Neurologia, Radioterapia,

Gastroenterologia, Enfermaria de recuperação pós-cirúrgica e Hematologia. A prevalência no ponto foi de 48%.

1.3.2 - Estudos de Utilização de Benzodiazepínicos em Hospitais no Brasil

Na década passada foram realizados alguns estudos de utilização de medicamentos em hospitais, que apresentaram dados relativos a BDZ mas sem tê-los como objeto principal de estudo. O primeiro a ser publicado foi o de VICTORA, FACCHINI, GRASSI FILHO (1982), os quais fizeram uma análise retrospectiva de 535 prontuários de beneficiários da Previdência Social na região sul do Rio Grande do Sul, no ano de 1979. A amostra abrangia 14 hospitais, e os prontuários foram selecionados de modo aleatório. Em seu estudo os autores descreveram a distribuição por sexo, idade, diagnósticos, duração da internação e medicamentos prescritos para os pacientes. Observaram que sedativos-tranquilizantes não apresentavam diferenças de prescrição quanto ao sexo, mas que pacientes com mais de 55 anos recebiam número significativamente maior de prescrições.

BARROS et al. (1982) realizaram um estudo em Porto Alegre em um hospital escola. Por meio de um levantamento retrospectivo de prontuários, que consistiu em uma amostra de 10% dos pacientes hospitalizados em cada enfermaria avaliada, buscaram informações sobre tipo de patologia, idade e sexo dos pacientes, número de dias de internação, medicamentos utilizados e duração do uso. Como resultado foram analisados 164 pacientes. As patologias mais freqüentes foram as gastroenterológicas, endocrinológicas, neurológicas, cardiopulmonares e infecciosas. Os BDZ foram o 5º

grupo farmacológico mais prescrito, com diazepam correspondendo a 68,1% destas prescrições.

BERTELLI et al. (1986), compararam as prescrições de dois hospitais escola de Porto Alegre durante os anos de 1979 a 1982. O hospital A tinha uma clientela coberta por algum tipo de seguro social, o que não ocorria com a clientela do hospital B. Foi realizado um estudo retrospectivo com uma amostra de 5% dos prontuários médicos dos pacientes admitidos na Medicina Interna e de 10% dos prontuários dos pacientes internados em outras enfermarias. A distribuição das prescrições para o hospital A, durante o período de estudo (4 anos), mostrou que os BDZ apareceram por 3 anos entre os fármacos mais prescritos. Já no hospital B, os BDZ só apareceram entre os mais prescritos nos 2 primeiros anos do estudo, e somente no ano de 1979 a diferença foi significativa, tendo os pacientes do hospital A recebido maior número de prescrições. Nos outros anos houve uma tendência para maior número de prescrições de BDZ no hospital A, mas as diferenças não foram significativas.

1.4 - Objetivos

O presente estudo teve como objetivos:

1. Utilizar uma metodologia de fácil reprodução, com baixo custo;
2. Descrever o padrão de prescrição de BDZ e suas eventuais substituições, para pacientes adultos, não-psiquiátricos, internados no HC da UNICAMP;
3. Verificar adequação da prescrição dentro da metodologia proposta.

MÉTODOS

2- Métodos

Foi realizado um estudo transversal no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), que presta serviços de complexidade terciária, e que em 1994 apresentou uma média de internação hospitalar de 9 dias, com 329 leitos ativos. As enfermarias de Pediatria, Psiquiatria, Unidade de Terapia Intensiva, Unidade de Transplante de Medula Óssea, e o Pronto-Socorro foram excluídas do estudo por se considerar que suas características especiais, não atenderiam aos objetivos do trabalho.

Coleta de Dados: No dia 29 junho de 1995, todos os pacientes presentes no hospital tiveram suas prescrições registradas em um formulário próprio (Anexo) a partir da cópia da folha de prescrição que é utilizada pela Farmácia Hospitalar para a dispensação dos medicamentos. Os dados dos pacientes tais como sexo, idade, enfermaria onde o paciente foi internado, diagnóstico de alta hospitalar codificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 9ª revisão (CID-9), foram fornecidos pelo Serviço de Informática do Hospital.

Todos os dados levantados foram organizados em um banco de dados. Os fármacos foram codificados de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index*, sendo este sistema de classificação recomendado pelo *Drug*

Utilization Research Group (DURG) da Organização Mundial da Saúde (CAPELLÀ, 1989).

Análise dos Dados: Todos os pacientes presentes no Hospital no dia do estudo foram distribuídos por sexo, por idade, por enfermaria, e por tipo de tratamento dispensado, se clínico ou cirúrgico, de acordo com a enfermaria em que estava internado. A prevalência no ponto dos 12 fármacos mais prescritos no hospital foi distribuída de acordo com a idade, em idosos (>64 anos) e não idosos.

Foram identificados todos os pacientes com prescrições de diazepam e de midazolam, os únicos dois benzodiazepínicos padronizados pela Farmácia Hospitalar. Estes pacientes foram distribuídos segundo sexo, idade, enfermaria, tipo de tratamento. Foram analisados a via de administração, a dose e o intervalo entre doses.

A fim de avaliar a possibilidade de eventuais substituições de BDZ por outros fármacos tendo um efeito depressor sobre o Sistema Nervoso Central, como propriedade farmacológica principal ou como efeito secundário, foi quantificada a prescrição desses fármacos. Foram avaliadas as prescrições de barbitúricos, hipno-analgésicos, antidepressivos tricíclicos e anti-histamínicos H₁.

Foi dispensada atenção especial aos medicamentos com maior prevalência de prescrição, distribuindo-os por estratos etários, sexo, enfermarias e tipo de tratamento dispensado (clínico ou cirúrgico), e foi feito um detalhamento dos seus esquemas terapêuticos.



Foram também avaliados todos os pacientes com prescrição de associações, isto é, pacientes com prescrição de mais de um fármaco com efeito depressor sobre o Sistema Nervoso Central, no dia do estudo.

Na análise estatística, sempre que cabível, as diferenças entre proporções foram calculadas pelo teste do chi quadrado. As diferenças entre as médias foram calculadas por análise de variância.

Definições: Para calcular a prevalência no ponto da prescrição de um fármaco, foi usada a seguinte fórmula:

$$P = \frac{\text{número de pacientes com prescrição de um dado fármaco, no dia do estudo}}{\text{número total de pacientes}}$$

Esta fórmula foi adaptada da fórmula que dá o conceito geral de prevalência:

$$P = \frac{\text{número existente de casos da doença, em um ponto no tempo}}{\text{total da população}}$$

Para os fármacos depressores do SNC mais prescritos foi calculada a dose média prescrita (DMP), a qual pode ser expressa da seguinte forma:

$$DMP = \frac{\Sigma \text{ das massas}}{N}$$

Onde,

DMP: dose média prescrita do fármaco

Σ da massa: somatória das massas prescritas para o fármaco

N: número de pacientes com prescrição do fármaco

Quando este cálculo foi feito para fármacos em combinação dose-fixa, em lugar da somatória das massas, foi contado o número de comprimidos ou de ampolas prescritas.

Buscando uma padronização da linguagem empregada, os termos utilizados neste trabalho têm o seguinte significado:

a- fármacos são os princípios ativos em sua forma de apresentação farmacêutica;

b- fármaco e medicamento são considerados sinônimos;

c- fármaco em combinação dose-fixa é todo aquele que na sua forma de apresentação farmacêutica contém mais de um princípio ativo;

d- associação entre fármacos depressores do SNC é a prescrição simultânea de mais de um fármaco com ação depressora sobre o SNC;

e- prescrição é o ato médico de ordenar, por escrito, em formulário próprio, a administração de um fármaco, geralmente válida para as seguintes 24 horas de internação do paciente, contendo dose, intervalo entre as doses, e a via de administração (DORLAND'S, 1994).

Avaliação da Adequação das Prescrições: Foram estabelecidos critérios de adequação para as prescrições dos fármacos com efeito depressor sobre o SNC. A prescrição foi considerada adequada quando:

a- as associações entre fármacos com ação depressora sobre o SNC apresentaram lógica farmacológica;

b- a via de administração preferencial dos medicamentos foi a via oral;

c- foi levado em consideração o sexo e/ou a idade dos pacientes, quando fármaco em questão assim o exigia;

d- os fármacos em combinação dose-fixa obedeceram aos critérios recomendados pela OMS (WHO, 1995).

RESULTADOS

3 - Resultados

3.1 - Descrição da População Estudada

No dia de estudo encontraram-se 273 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão.

3.1.1 - Distribuição Segundo Sexo e Idade

A distribuição por faixa etária revelou que 217 pacientes (79,5%) possuíam idade entre 14 - 64 anos e que 56 pacientes (20,5%) tinham idade superior a 64 anos. Quando se verificou a distribuição por sexo se notou que mais da metade dos pacientes eram do sexo masculino (tabela 1).

Tabela 1: Distribuição de acordo com estrato etário e sexo dos pacientes presentes no hospital no dia do estudo.

Sexo	Estratos Etários		Total
	14 - 64	> 64	
Masculino	141 (51,7%)	34 (12,5%)	175 (64,1%)
Feminino	78 (27,8%)	22 (8,1%)	98 (35,9%)
Total	217 (79,5%)	56 (20,5%)	273 (100%)

3.1.2 - Distribuição Segundo Tipo de Tratamento

Quanto ao tipo de tratamento, 155 pacientes (56,8%) receberam tratamento clínico e 118 (43,2%), tratamento cirúrgico.

3.1.3 - Distribuição dos Pacientes por Enfermaria

A distribuição dos pacientes nas diversas enfermarias do hospital, pode ser notada na tabela 2, onde destacam-se pelo número total de pacientes as enfermarias: Geral de Adultos, Cardiologia, Gastrocirurgia, Nefrologia, Urologia e Neurologia Clínica.

Tabela 2: Distribuição etária dos pacientes presentes no hospital no dia de estudo de acordo com a enfermarias.

Enfermarias	Estratos Etários		Total
	14 - 64	> 64	
Enfermaria Geral de Adultos	33	5	38
Cardiologia	16	7	23
Gastrocirurgia	16	7	23
Nefrologia	15	3	18
Cirurgia do Trauma	14	3	17
Urologia	10	7	17
Neurologia Clínica	13	1	14
Doenças Infecto-Contagiosas	12	1	13
Emergência Clínica	9	4	13
Pneumologia	10	3	13
Cirurgia Vascular	10	3	13
Traumatologia	9	3	12
Gastroenterologia Clínica	8	1	9
Neurocirurgia	7	2	9
Ortopedia	6	3	9
Cirurgia Torácica	7	-	7
Dermatologia	4	1	5
Hematologia	5	-	5
Oftalmologia	5	-	5
Otorrinolaringologia	4	-	4
Oncologia	1	2	3
Reumatologia	3	-	3
Total	217	56	273

3.1.4 - Distribuição por Diagnóstico de Alta Hospitalar

Os diagnósticos de alta hospitalar mais freqüentes para os pacientes presentes no dia de estudo foram: neoplasias, doenças cardiovasculares, doenças do aparelho digestivo, doenças do aparelho respiratório e doenças do trato geniturinário, totalizando 71,1% dos diagnósticos encontrados (tabela 3). Nota-se que os diagnósticos de neoplasias e doenças cardiovasculares aparecem com maior freqüência entre os pacientes com mais de 64 anos de idade.

3.1.5 - Distribuição dos Medicamentos mais Prescritos no Hospital

Os fármacos mais prescritos no dia do estudo, distribuídos por estratos etários, estão listados no quadro 2. Destacam-se as prevalências de prescrição da dipirona (48,7%), da ranitidina (45,8%), da dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina (31,9%).

Tabela 3: Distribuição dos diagnósticos de alta de acordo com o estrato etário dos pacientes internados no dia do estudo.

Diagnósticos (CID-9)	Idade		Total % (n)
	14 - 64 % (n)	>64 % (n)	
II - Neoplasias	16,6 (36)	26,8 (15)	18,7 (51)
VII- Doenças Cardiovasculares	15,7 (34)	23,2 (13)	17,2 (47)
IX- Doenças do Aparelho Digestivo	12,4 (27)	10,7 (6)	12,1 (33)
XVII- Lesões e Envenenamentos	8,8 (19)	8,9 (5)	8,8 (24)
VII - Doenças do Aparelho Respiratório	8,3 (18)	5,4 (3)	7,7 (21)
X - Doenças do Trato Geniturinário	6,0 (13)	8,9 (5)	6,6 (18)
VI - Doenças do Sistema Nervoso e dos Órgãos dos Sentidos	7,4 (16)	1,8 (1)	6,2 (17)
I - Doenças Infecciosas e Parasitárias	6,0 (13)	5,4 (3)	5,9 (16)
XIII - Doenças do Sistema Osteomuscular	3,7 (8)	5,4 (3)	4,0 (11)
III - Doenças das Glândulas Endócrinas, da Nutrição, do Metabolismo e Transtornos Imunitários	5,1 (11)	-	4,0 (11)
XII - Doenças da Pele e do Tecido Celular Subcutâneo	1,8 (4)	1,8 (1)	1,8 (5)
IV - Doenças do Sangue e dos Órgãos Hematopoéticos	2,3 (5)	-	1,8 (5)
Outros	6,0 (13)	1,8 (1)	5,1 (14)
Total	100 (217)	100 (56)	100 (273)

Quadro 2: Prevalência dos medicamentos mais prescritos para os pacientes internados no dia do estudo, segundo o grupo etário.

Medicamentos (ATC)	Prevalência (%) (n) idade		Total (%) (n)
	14 - 64	> 64	
Dipirona (N02BB02)	52,1 (n=113)	35,7 (n=20)	48,7 (n=133)
Ranitidina (A02BA02)	46,5 (n=101)	42,9 (n=24)	45,8 (n=125)
Dipirona, comb. (N02BB52)	31,8 (n=69)	32,1 (n=18)	31,9 (n=87)
Metoclopramida (A03AC01)	33,6 (n=73)	25,0 (n=14)	31,9 (n=87)
Cefazolina (J01DA04)	19,4 (n=42)	21,4 (n=12)	19,8 (n=54)
Nifedipina (C02DE02)	15,2 (n=33)	19,6 (n=11)	16,1 (n=44)
Furosemida (C03CA01)	12,0 (n=26)	23,2 (n=13)	14,3 (n=39)
Paracetamol, comb. (N02BE71)	13,3 (n=29)	16,1 (n=9)	13,9 (n=38)
Captopril (C02EA01)	9,7 (n=21)	14,3 (n=8)	10,6 (n=29)
Insulina R/ NPH (A10AA03/ 02)	6,9 (n=15)	21,4 (n=12)	9,9 (n=27)
Metronidazol (P01AB01)	9,7 (n=21)	10,7 (n=6)	9,9 (n=27)
Diazepam (N05BA01)	6,9 (n=15)	12,5 (n=7)	8,1 (n=22)

n = número de pacientes que receberam a prescrição do medicamento específico.

3.2 - Padrões de Prescrição de Benzodiazepínicos

No dia do estudo encontraram-se 24 pacientes com prescrição de BDZ. Ao se calcular a prevalência no ponto obteve-se o valor de 8,8%. O intervalo de confiança de 95% dos pacientes com este tipo de prescrição variou entre [5,8468 - 12,6063]. Destes 24 pacientes, 22 (91,7%) receberam prescrição de diazepam e 2 (8,3%) receberam prescrição de midazolam.

A prevalência quanto ao sexo dos pacientes que receberam prescrição de BDZ pode ser observada na tabela 4. As diferenças entre as proporções de prescrição para os sexos não foram estatisticamente significativas pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$. Ao se analisarem as diferenças entre as proporções de prescrição de BDZ para os diferentes estratos etários não foi observada significância estatística pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$ (tabela 5). Da mesma forma, as diferenças entre as proporções dos diferentes estratos etários em cada sexo não foram estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$, como pode ser verificado nas tabelas 6 e 7.

Tabela 4: Prevalência de prescrição de BDZ segundo o sexo dos pacientes presentes no dia do estudo.

Sexo*	Com BDZ	Sem BDZ	Total	Prevalência
Masculino	13	162	175	7,4%
Feminino	11	87	98	11,2%
Total	24	249	273	8,8%

* Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$.

Tabela 5: Prevalência de prescrição de BDZ para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo, de acordo com estrato etário.

Idade*	Com BDZ	Sem BDZ	Total	Prevalência
14 - 64	17	200	217	7,8%
> 64	7	49	56	12,5%
Total	11	24	273	8,8%

* Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$.

Tabela 6: Prevalência de prescrição de BDZ para os pacientes do sexo masculino presentes no hospital no dia do estudo de acordo com estrato etário.

Idade*	Com BDZ	Sem BDZ	Total	Prevalência
14 - 64	9	132	141	6,4%
> 64	4	30	34	11,8%
Total	13	162	175	7,4%

* Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$.

Tabela 7: Prevalência de prescrição de BDZ para os pacientes do sexo feminino presentes no hospital no dia do estudo de acordo com estrato etário.

Idade*	Com BDZ	Sem BDZ	Total	Prevalência
14 - 64	8	68	76	10,5%
> 64	3	19	22	13,6%
Total	11	162	98	7,4%

* Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$.

Quanto ao tipo de tratamento dispensado aos pacientes com prescrição de BDZ pode-se verificar que 54,2% receberam tratamento clínico, com uma prevalência de prescrição de 8,4%, e que 45,8% dos pacientes receberam tratamento cirúrgico, com uma prevalência de prescrição de 9,3%, não apresentando pelo teste do chi quadrado diferenças estatisticamente significantes quanto ao tipo de tratamento, $p > 0,05$ (tabela 8).

Tabela 8: Prevalência de prescrição de BDZ para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo quanto ao tipo de tratamento.

Tipo de Tratamento*	Pacientes		Total	Prevalência
	Com BDZ	Sem BDZ		
Clínico	13	144	155	8,4%
Cirúrgico	11	105	118	9,3%
Total	24	249	273	8,8%

* Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$.

As enfermarias que apresentaram maior número de pacientes com prescrição de BDZ foram: Gastrocirurgia, Emergência Clínica e Urologia (tabela 9). Quando se calcularam as prevalências de prescrição de BDZ destacaram-se as enfermarias de Emergência Clínica, Ortopedia, Urologia e Gastrocirurgia. Quando se analisaram em conjunto as 6 enfermarias com maior prevalência de prescrição de BDZ, obteve-se o valor de 17,8%.

Tabela 9: Distribuição dos pacientes com prescrição de BDZ pelas diferentes enfermarias do hospital e sua prevalência em relação ao total de pacientes presentes em cada enfermaria.

Enfermarias	Pacientes com BDZ	Prevalência (%)
Emergência Clínica	4	30,8
Ortopedia	2	22,2
Urologia	3	17,7
Gastrocirurgia	4	17,4
Doenças Infecto-Contagiosas	2	15,4
Cardiologia	2	8,7
Enfermaria Geral de Adultos	2	5,3
Outras	5	-
Total	24	8,8

A diferença entre a dose média prescrita de diazepam para cada estrato etário, mostrou-se estatisticamente significativa pela análise de variância, $p < 0,05$ (tabela 10), com uma tendência de se prescrever doses menores para idosos. Quando o foco se voltou para os esquemas terapêuticos prescritos para diazepam (tabelas 11 e 12), o mais usual foi o de 10 mg à noite para a via de administração oral (45,5% das prescrições).

Tabela 10: Dose média prescrita (DMP) de diazepam para os pacientes internados no dia do estudo, segundo grupos etários.

Medicamento (ATC)	DMP Idade		Total
	14 - 64	> 64	
Diazepam* (N05BA01)	21,0 mg [2,5 - 60mg]	14,3 mg [5 - 50mg]	18,8 mg [2,5 - 60mg]

* $p < 0,05$

[intervalo entre a menor e a maior dose prescrita para o medicamento]

Tabela 11: Distribuição dos esquemas terapêuticos de diazepam para a via de administração oral.

Dose	Intervalo entre Doses			Total
	uma vez ao dia	12/ 12 h	à noite	
2,5 mg	-	-	1	1
5 mg	1	1	1	3
10 mg	1	2	10	13
Total	2	3	12	17

Tabela 12: Distribuição dos esquemas terapêuticos de diazepam para a via de administração parenteral.

Dose	uma vez ao dia	Intervalo entre Doses		ACM*	Total
		6/ 6 h	8/ 8 h		
10 mg	-	1	-	-	1
20 mg	-	-	1	1	2
50 mg	1	-	-	1	2
Total	1	1	1	2	5

* prescrição do tipo a critério médico

3.3 - Padrões de Prescrição de outros Fármacos com Propriedades Depressoras sobre o Sistema Nervoso Central (SNC)

Ao se examinar todas as possíveis medicações com ação depressora sobre o SNC, verificou-se que 156 pacientes (57,1%) apresentavam prescrição de fármacos com ação depressora sobre o SNC. Os fármacos com ação depressora sobre o SNC prescritos estão descritos no tabela 13, onde se destacam os pacientes com prescrição de dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina, paracetamol em combinação dose-fixa com codeína. Dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina, apresenta em sua forma de apresentação oral em 500 mg de dipirona, 5 mg de prometazina e 10 mg de adifenina. Na forma de apresentação parenteral, apresenta 750 mg de dipirona, 25 mg de prometazina e 25 mg de adifenina. Paracetamol em combinação com codeína só é disponível na forma de apresentação oral, com 500 mg de paracetamol, podendo variar a quantidade de codeína por

comprimido, podendo ser 7,5 mg ou 30 mg. Diazepam e midazolam aparecem para poder evidenciar seus valores relativos no contexto proposto.

Tabela 13: Frequência de prescrição dos fármacos com ação depressora sobre o SNC.

Código ATC	Fármaco	Número de Pacientes
N02BB52	Dipirona em combinação*	68
N02BE71	Paracetamol em combinação**	23
N05BA01	Diazepam	17
N02BA71	Ácido acetilsalicílico em combinação***	4
A04A	Dimenidrinato	3
R06AB04A	Clorfeniramina	2
N01AH01	Fentanil	1
N05CD08	Midazolam	1
N02AA01B	Morfina	3
N06AA09	Amitriptilina	1
N02AB02A	Petidina	1
R06AD02A	Prometazina	3
N03AA02	Fenobarbital	1
N01AF03A	Tiopental	1
-	Associações [†]	27
Total		156

* dipirona + prometazina + adifenina

** paracetamol + codeína

*** ácido acetilsalicílico + dextropropoxifeno

[†] refere-se quando ocorre simultaneamente a prescrição de mais de um fármaco com ação depressora sobre o SNC.

3.3.1 - Padrões de Prescrição de Dipirona em Combinação

Dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina foi o fármaco mais prescrito, com 87 pacientes recebendo prescrições deste medicamento. Ao se calcular a prevalência no ponto obteve-se então, o valor de 31,9%. O intervalo de confiança de 95% dos pacientes com este tipo de prescrição variou entre [26,5430 - 37,5760].

Na distribuição por sexo observaram-se 64 homens com uma prevalência de prescrição de 36,6%, e 23 mulheres com uma prevalência de prescrição de 23,5% (tabela 14). Quando se avaliaram as diferenças entre as proporções notou-se para o sexo masculino diferença estatisticamente significativa pelo teste do chi quadrado, $p < 0,05$. Sessenta e nove pacientes tinham idade igual ou inferior a 64 anos com uma prevalência de prescrição de 31,8%, e 18 tinham idade superior a 64 anos com uma prevalência de prescrição de 32,1%, não sendo encontrada diferenças estatisticamente significantes (tabela 15).

Tabela 14: Prevalência de prescrição de dipirona em combinação* (N02BB52) para os pacientes presentes no dia do estudo.

Sexo**	Com N02BB25	Sem N02BB25	Total	Prevalência
Masculino	64	111	175	36,6%
Feminino	23	75	98	23,5%
Total	87	186	273	31,9%

* Dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina.

** Apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p < 0,05$.

Tabela 15: Prevalência de prescrição de dipirona em combinação* (N02BB52) para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo, de acordo com estrato etário.

Idade**	Com N02BB52	Sem N02BB52	Total	Prevalência
14 - 64	69	148	217	31,8%
> 64	18	38	56	32,1%
Total	87	186	273	31,9%

* Dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina.

** Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$.

Em relação a distribuição dos pacientes quanto ao tipo de tratamento, notou-se que pacientes que receberam tratamento cirúrgico apresentavam uma prevalência de prescrição de dipirona em combinação maior (58,5%) dos que os que receberam tratamento clínico (11,6%), encontrando-se diferença significativa para os pacientes cirúrgicos, $p < 0,05$ (tabela 16). Ao se observar com maior detalhe os pacientes que receberam tratamento clínico ou cirúrgico, em especial quando se avaliou a sua distribuição por sexo, notou-se que tanto o sexo feminino, quanto o masculino, apresentaram diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p < 0,05$ (tabelas 17 e 18).

Tabela 16: Prevalência de prescrição de dipirona em combinação* (N02BB52) para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo quanto ao tipo de tratamento.

Tipo de Tratamento**	Pacientes		Total	Prevalência
	Com N02BB52	Sem N02BB52		
Clínico	18	139	155	11,6%
Cirúrgico	69	47	118	58,5%
Total	87	186	273	31,9%

* Dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina.

** Apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p < 0,05$.

Tabela 17: Prevalência de prescrição de dipirona em combinação* (N02BB52) para os pacientes do sexo masculino presentes no hospital no dia do estudo de acordo com tipo de tratamento.

Tipo de Tratamento**	Com N02BB52	Sem N02BB52	Total	Prevalência
Clínico	14	83	97	14,4%
Cirúrgico	50	28	78	64,1%
Total	64	111	175	36,6%

* Dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina.

** Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p < 0,05$.

Tabela 18: Prevalência de prescrição de dipirona em combinação* (N02BB52) para os pacientes do sexo feminino presentes no hospital no dia do estudo de acordo com tipo de tratamento.

Tipo de Tratamento**	Com N02BB52	Sem N02BB52	Total	Prevalência
Clínico	4	54	58	6,9%
Cirúrgico	19	21	40	47,5%
Total	23	75	98	23,5

* Dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina.

** Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p < 0,05$

As enfermarias com pacientes com maior prevalência de prescrição de dipirona em combinação foram: Traumatologia, Gastrocirurgia, Cirurgia Torácica, Cirurgia Vascular e Cirurgia do Trauma (tabela 19).

Tabela 19: Distribuição dos pacientes com prescrição de dipirona em combinação pelas diferentes enfermarias do hospital, e sua prevalência em relação ao total de pacientes presentes em cada enfermaria.

Enfermarias	Pacientes com Dipirona comb	Prevalência (%)
Traumatologia	10	83,3
Gastrocirurgia	17	73,9
Cirurgia Torácica	5	71,4
Cirurgia Vascular	9	69,2
Cirurgia do Trauma	11	64,7
Ortopedia	5	55,6
Urologia	8	47,1
Enfermaria Geral de Adultos	5	13,2
Outras	17	-
Total	87	31,9

A diferença entre a dose média prescrita para cada estrato etário, não se mostrou estatisticamente significativa pela análise de variância, $p > 0,05$ (tabela 20). Entre os esquemas terapêuticos prescritos, a via parenteral foi a preferida, com 83 prescrições (95,4%), sempre na dose de 2 ml, variando somente os intervalos de administração (tabela 21 e tabela 22). Mas 48 (57,1%) destas prescrições poderiam ter sido ordenadas para a via oral, já que os pacientes apresentaram prescrições de outros medicamentos para esta via.

Tabela 20: Dose média prescrita (DMP) de dipirona em combinação* para os pacientes internados no dia do estudo, segundo grupos etários.

Medicamentos (ATC)	DMP idade		Total
	14 - 64	> 64	
Dipirona, comb. (N02BB52)	2,9 amp [1 - 4amp]	3,0 amp [1 - 4amp]	2,9 amp [1 -4amp]

* 1 ampola = 2 ml = 750 mg dipirona + 25 mg prometazina + 25 mg adifenina
[intervalo entre a menor e a maior dose prescrita para o medicamento]

Tabela 21: Distribuição dos esquemas terapêuticos prescritos para dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina*, para a via de administração oral.

Dose	Intervalo			Total
	6/6 h	8/8 h	S/N**	
1,5 ml	1	1	1	3
2 ml	-	-	1	1
Total	1	1	2	4

* 500 mg de dipirona + 5 mg de prometazina + 5 mg de adifenina

** prescrição do tipo se necessária

Tabela 22: Distribuição dos esquemas terapêuticos prescritos para 1 ampola (2 ml) de dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina* para a via de administração parenteral.

	Intervalo				S/N**	Total
	6/6 h	8/8 h	12/12 h	uma vez ao dia		
Total	6	70	1	1	5	83

* 750 mg de dipirona + 25 mg de prometazina + 25 mg de adifenina

** prescrição do tipo se necessária

3.3.2 - Padrões de Prescrição de Paracetamol em Combinação

O segundo fármaco mais prescrito foi paracetamol em combinação dose-fixa com codeína, com 38 pacientes recebendo este medicamento. Ao se calcular a prevalência no ponto obteve-se então, o valor de 13,9%. O intervalo de confiança de 95% dos pacientes com este tipo de prescrição variou entre [10,1864 - 18,4143].

Quando se analisou a distribuição por sexo, verificou-se que 22 pacientes eram homens, com uma prevalência de prescrição de 12,6% e que 16 eram mulheres, com uma prevalência de prescrição de 16,3%. Ao se analisar as diferenças entre as proporções encontradas para os sexos, não foi observada significância estatística pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$ (tabela 23). Na distribuição etária, 29 pacientes tinham idade igual ou inferior a 64 anos, com uma prevalência de prescrição de 13,4%, e 9 tinham idade superior a 64 anos, com uma prevalência de prescrição de 16,1%, não sendo observada significância estatística pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$ (tabela 24).

Tabela 23: Prevalência de prescrição de paracetamol em combinação* (N02BE71) para os pacientes presentes no dia do estudo.

Sexo**	Com N02BE71	Sem N02BE71	Total	Prevalência
Masculino	22	156	175	12,6%
Feminino	16	82	98	16,3%
Total	38	235	273	13,9%

* Paracetamol em combinação dose-fixa com codeína.

** Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$.

Tabela 24: Prevalência de prescrição de paracetamol em combinação* (N02BE71) para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo, de acordo com estrato etário.

Idade**	Com N02BE71	Sem N02BE71	Total	Prevalência
14 - 64	29	188	217	13,4%
> 64	9	47	56	16,1%
Total	38	235	273	13,9%

* Paracetamol em combinação dose-fixa com codeína.

** Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$.

Na distribuição dos pacientes quanto ao tipo de tratamento, observou-se uma prevalência de prescrição de 13,6% para os pacientes clínicos e de 14,4% para os cirúrgicos. Não foi observada significância estatística pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$ (tabela 25).

Tabela 25: Prevalência de prescrição de paracetamol em combinação* (N02BE71) para os pacientes presentes no hospital no dia do estudo quanto ao tipo de tratamento.

Tipo de Tratamento**	Pacientes		Total	Prevalência
	Com N02BE71	Sem N02BE71		
Clínico	21	136	155	13,6%
Cirúrgico	17	99	118	14,4%
Total	38	235	273	13,9%

* Paracetamol em combinação dose-fixa com codeína.

** Não apresentam diferenças estatisticamente significantes pelo teste do chi quadrado, $p > 0,05$.

As enfermarias com maior prevalência de prescrição de paracetamol em combinação foram: Cirurgia Vascular, Hematologia, Neurocirurgia e Pneumologia (tabela 26).

Tabela 26: Distribuição dos pacientes com prescrição de paracetamol em combinação pelas diferentes enfermarias do hospital, e sua prevalência em relação ao total de pacientes presentes em cada enfermaria.

Enfermarias	Pacientes com Paracetamol comb.	Prevalência (%)
Cirurgia Vascular	9	69,2
Hematologia	3	60,0
Neurocirurgia	4	44,4
Pneumologia	3	23,1
Doenças Infecto-Contagiosas	2	15,4
Enfermaria Geral de Adultos	5	13,2
Urologia	2	11,8
Nefrologia	2	11,1
Outras	8	-
Total	38	13,9

A diferença entre a dose média prescrita para cada estrato etário, não se mostrou estatisticamente significativa pela análise de variância, $p > 0,05$ (tabela 27). O esquema terapêutico mais freqüente foi o de 500 mg de paracetamol associado a 30

mg de codeína (89,5% das prescrições), variando somente os intervalos de administração (tabela 28).

Tabela 27: Dose média prescrita (DMP) de paracetamol em combinação dose-fixa com codeína* para os pacientes internados no dia do estudo, segundo grupos etários.

Medicamentos (ATC)	DMP idade		Total
	14 - 64	> 64	
Paracetamol, comb. (N02BE71)	5,2 comp [1 - 4comp]	3 comp [1 - 4comp]	3,5 comp [1 - 4comp]

* 1 comprimido = 500 mg de paracetamol + (x) mg de codeína
[intervalo entre a menor e a maior dose prescrita para o medicamento]

Tabela 28: Distribuição dos esquemas terapêuticos prescritos para paracetamol em combinação dose-fixa com codeína*, para a via de administração oral.

Dose de Codeína	Intervalo				Total
	4/4 h	6/6 h	8/8 h	12/12 h	
7,5 mg	-	2	1	-	3
15 mg	-	1	-	-	1
30 mg	1	23	9	1	34
Total	1	26	10	1	38

* 1 comprimido = 500 mg de paracetamol + (x) mg de codeína

3.4 - Padrões de Prescrição de Fármacos com Propriedades Depressoras Sobre o SNC em Associação

No dia do estudo encontraram-se 27 pacientes (17.3%) que receberam mais de uma prescrição de fármacos com ação depressora sobre o SNC. Foram encontradas as seguintes prescrições em associação:

- Diazepam e dipirona em combinação (2 pacientes).
- Diazepam e fentanil (1 paciente).
- Diazepam, paracetamol em combinação e dimenidrinato (1 paciente).
- Diazepam e prometazina (1 paciente).
- Midazolam, fentanil e tiopental (1 paciente).
- Dipirona em combinação e paracetamol em combinação (11 pacientes / 12,6%).
- Dipirona em combinação, ácido acetilsalicílico em combinação e dimenidrinato (1 paciente).
- Dipirona em combinação, paracetamol em combinação e petidina (1 paciente).
- Dipirona em combinação e clorfeniramina (1 paciente).
- Dipirona em combinação, morfina e amitriptilina (1 paciente).
- Dipirona em combinação e fenobarbital (1 paciente).
- Dipirona em combinação, ácido acetilsalicílico em combinação (1 paciente).
- Paracetamol em combinação, ácido acetilsalicílico em combinação e petidina (1 paciente).
- Paracetamol em combinação e dimenidrinato (1 paciente).
- Paracetamol em combinação, prometazina e petidina (1 paciente).
- Paracetamol em combinação e fenobarbital (1 paciente).

É interessante também considerar que:

- 21,8% das prescrições de dipirona em combinação foram em associação com outros fármacos com ação depressora sobre o SNC.
- 44,7% das prescrições de paracetamol em combinação (17) foram em associação com outros fármacos com ação depressora sobre o SNC.
- 7,8% das prescrições de paracetamol em combinação (3) foram em associação com petidina.
- 28,9% das prescrições de paracetamol em combinação (11) foram em associação com dipirona em combinação.

3.5 - Análise da Adequação das Prescrições

Tendo em conta os parâmetros pré-estabelecidos para a avaliação da adequação das prescrições ordenadas para os pacientes, verificou-se que:

1. dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina não obedece aos critérios de seleção de medicamentos recomendados pela OMS, pois recomenda-se preferencialmente o emprego de monofármacos (WHO, 1995). No que se refere aos pacientes com prescrições deste medicamento, todas poderão ser consideradas como inadequadas (87 prescrições) pelo argumento apresentado acima (quadro 6).
2. 57,1% dos pacientes com prescrições de dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina para a via de administração parenteral, poderiam ter sido ordenadas para a via de administração oral, já que existiam prescrições de outros medicamentos por esta via.

3. ao se verificarem os pacientes com prescrições de diazepam, somente 77,3% (tabela 8) das prescrições de diazepam foram ordenadas para a via de administração oral, indicando uma escolha adequada da via de administração.
4. quanto ao critério de ajuste de dose conforme sexo e ou idade do paciente, pode-se verificar que entre os pacientes com prescrição para diazepam foi verificada uma diferença significativa entre a dose média prescrita, $p < 0,05$ (quadro 4). No entanto quanto ao mesmo critério pode-se verificar que este ajuste não aconteceu em relação ao paracetamol em combinação dose-fixa com codeína. A dose média prescrita para idosos for a mesma prescrita para não idosos (quadro 10)

DISCUSSÃO

4- Discussão

Os estudos de utilização de medicamentos realizados em âmbito hospitalar têm sobre aqueles realizados em outros contextos a vantagem de permitirem com maior facilidade e segurança o controle dos eventos relacionados à prescrição, podendo com mais facilidade expressar a frequência de prescrição e ou do uso de medicamentos, dando a dimensão de como ocorrem estes eventos. A prevalência no ponto utilizada neste trabalho mostrou-se um instrumento de fácil execução, com custos mínimos, não necessitando que o hospital tenha as prescrições informatizadas ou uma farmácia hospitalar altamente estruturada. Poderá ser uma metodologia adequada para países em desenvolvimento, onde os recursos são escassos e muitas vezes as estruturas hospitalares não são informatizadas.

No presente estudo foi possível contar com o Serviço de Informática do hospital fornecendo os dados demográficos dos pacientes e também os diagnósticos de alta hospitalar codificados pela CID-9. A Farmácia hospitalar do mesmo modo facilitou o trabalho, fornecendo a cópia da folha de prescrição de cada paciente. Todavia estas facilidades não são condições imprescindíveis para a execução de um estudo de utilização de medicamentos em contexto hospitalar quando se faz uso da prevalência no ponto como ferramenta metodológica.

Ao se caracterizar a população estudada, havia numericamente mais homens do que mulheres internados (tabela 1), podendo isto ser explicado pela característica do hospital, onde todas as patologias relacionadas à especialidade de ginecologia e

obstetrícia são atendidas em um hospital à parte, não sendo portanto consideradas para este estudo.

A distribuição dos pacientes segundo seu diagnóstico de alta hospitalar, permite ter uma idéia da complexidade dos problemas de saúde dos pacientes atendidos (tabela 3). Na estatística hospitalar o diagnóstico de alta codificado pela CID-9 só contemplou a principal patologia que justificou a internação, não incluindo a comorbidade. Como o desenho do estudo buscou apenas pacientes não-psiquiátricos, distúrbios de ansiedade ou de sono não foram codificados como diagnósticos de alta hospitalar. Assim, sem um diagnóstico completo, não foi possível analisar a relação indicação-prescrição, e a avaliação qualitativa da prescrição de BDZ e ou de outros fármacos com propriedades depressoras sobre o SNC, ficou prejudicada. Esta foi, sem dúvida, uma importante limitação do método empregado.

Os fármacos mais prescritos no dia do estudo não apresentaram uma relação direta com os diagnósticos de alta mais freqüentes (quadro 2), dado que a maioria destes medicamentos não têm indicações específicas. Cabe ressaltar a posição que o diazepam ocupa no cenário terapêutico do hospital, ocupando a 12^a posição. Este valor difere de muitos trabalhos, onde os BDZ encontram-se entre as primeiras colocações (MILLER, 1973; VICTORA, et al., 1982; BARROS et al., 1982; BERTELLI et al., 1986; ANGUNAWELA & TOMSOM, 1988; TOMSOM & ANGUNAWELA, 1990).

O fato de um paciente se encontrar internado em um hospital poderá levá-lo a experimentar alguma dificuldade para dormir, simplesmente por fatores ambientais, como por exemplo: ruídos, cama diferente, outras pessoas em um mesmo quarto, justificando a necessidade da prescrição de um hipnótico. Por outro lado, a doença já é um poderoso fator de *stress* e um ansiolítico poderia trazer benefícios ao paciente. As

recomendações para o uso clínico de BDZ estão indicadas para o tratamento das desordens de ansiedade, sejam decorrentes de algum processo patológico, como por exemplo, angina pectoris, infarto do miocárdio, anemias, encefalopatias, asma, pneumotórax, feocromocitoma, hipoglicemia; doenças psiquiátricas; desordens músculo-esqueléticas ou espasmos musculares; convulsões; síndrome de abstinência do uso de álcool; como medicação pré-anestésica; ou no tratamento da insônia, ROSENBAUM (1982), GREENBLATT et al (1983b), GILLIN & BYERLEY (1990), ASHTON, (1994) e CONSENSUS CONFERENCE (1984). Apesar do desenho do estudo não incluir uma avaliação das indicações para as quais os BDZ foram prescritos, os padrões de prescrição destes fármacos podem permitir uma visão de como são utilizados em um hospital de nível terciário, utilizando a prevalência da prescrição destes medicamentos, a análise das enfermarias que mais prescrevem e dos esquemas terapêuticos adotados, e os tipos de associações com outros fármacos com ação depressora sobre o SNC.

A prevalência no ponto da prescrição de BDZ para as 6 enfermarias que mais prescreveram BDZ, analisadas em conjunto, foi de 17,3%, (tabela 9), semelhante ao encontrado no trabalho de FLEISCHHACKER et al. (1989) que ao analisarem as maiores enfermarias do hospital em estudo, obtiveram uma prevalência de 22%. Porém mostrou-se inferior aos dados relativos ao trabalho de VANDEL et al. (1992) que analisaram as 6 enfermarias onde os BDZs foram mais prescritos, encontrando uma prevalência de 48,5%. A prevalência de todas as enfermarias (8,8%) é também inferior à prevalência de 34% encontrada por RONA-DESSALLES et al. (1989), em um hospital universitário.

Observando a distribuição da prescrição de BDZ relativa ao sexo e à idade dos pacientes, não se verificou uma diferença estatística (tabelas 4, 5, 6 e 7). No entanto,

apesar de não apresentarem significância estatística, há uma maior prevalência de de prescrições de BDZ para mulheres e idosos, indicando possível tendência semelhante à encontrada na literatura (RONA-DESSALLES, et al., 1989; SUMMERS, et al., 1990; EDWARDS et al., 1991; WOODS et al. 1992). Todavia indicam que para os pacientes estudados, outros fatores também poderão estar envolvidos, tais como diagnóstico, enfermária onde estão internados, relacionamento com equipe de saúde, etc. De modo semelhante não se constatou diferença significativa para o número de prescrições de BDZ em relação ao tipo de tratamento dispensado aos pacientes (tabela 8), contrastando com os achados de PERRY & WU (1984) os quais relatam que pacientes cirúrgicos receberam número de prescrições de BDZ significativamente maior que pacientes clínicos.

Apesar de o hospital poder contar com dois tipos de BDZ, o diazepam e o midazolam, que possuem diferenças farmacocinéticas no que diz respeito à sua meia-vida de eliminação, a vias preferenciais de metabolização e à presença ou não de metabólitos ativos (BELLANTUONO et al., 1980; GREENBLATT, 1983a; LADER, 1987), diazepam foi o preferido. Ao se incluir dois BDZ com características distintas no formulário, provavelmente esperava-se que em certos pacientes ou situações seria necessário fazer uso desta possibilidade de escolha. Existe a recomendação para que BDZ de meia-vida curta a intermediária sejam administrados para pacientes com distúrbios de sono, pois estão menos associados com sonolência diurna (HISHIKAWA, 1991; KUPFER & REYNOLDS, 1997).

A dose média prescrita de diazepam revelou que existe uma diferença significativa relacionada à idade do paciente, observando-se uma tendência de se prescrever em doses menores para os idosos (tabela 10), levando a crer que ocorreu uma preocupação, ao se ordenar a prescrição, com o ajuste de dose, respeitando a

farmacocinética do idoso que, podendo apresentar uma diminuição da sua função hepática e uma maior sensibilidade do SNC aos BDZ, comuns com o avanço da idade, poderia justificar este tipo de precaução (REIDENBERG et al., 1978; COMMITTEE ON THE REVIEW OF MEDICINES, 1980; ASHTON, 1994).

Entre os diferentes esquemas terapêuticos adotados, nota-se que há uma nítida preferência por se prescrever diazepam pela via oral (tabelas 11 e 12), na dose de 10 mg à noite, o que permite supor que a prescrição teve como objetivo a hipnose. Os esquemas para a via parenteral revelam que mais da metade das prescrições foram em altas dosagens (tabela 12), o que leva a crer que estes pacientes possuíam características especiais como suporte ventilatório mecânico, onde tais dosagens poderiam ser justificadas. Como o método não previu a investigação das justificativas do uso dos medicamentos, não foi possível fazer uma correlação direta entre prescrição e a sua indicação.

Considerando que, parte das prescrições de BDZ foram certamente para a sedação noturna às vésperas de um ato cirúrgico, algum procedimento diagnóstico invasivo ou para pacientes graves, o número de pacientes que receberam prescrições de BDZ com o objetivo específico para o alívio da ansiedade e ou da insônia foi certamente menor do que o encontrado na prevalência global (8,8%).

Na tentativa de explicar a razão da baixa prevalência global da prescrição de BDZ, foram formuladas três hipóteses:

1. Os pacientes presentes no dia do estudo, em sua maioria, não apresentavam distúrbios de ansiedade ou de sono.
2. Os pacientes apresentavam distúrbios de ansiedade ou de sono, mas não foram tratados farmacologicamente.

3. Os pacientes apresentavam distúrbios de ansiedade ou de sono e foram tratados com outros fármacos com ação depressora sobre o SNC, o que caracterizaria uma substituição dos BDZ.

Nos Estados Unidos, a prevalência de desordens generalizadas de ansiedade na população adulta é estimada em 6,4%. Na Grã-Bretanha é estimada em 3%, e 15 a 20% dos pacientes avaliados por médicos generalistas sofrem de ansiedade (ASHTON, 1994). Estudos relatam que distúrbios de sono são comuns e tendem a atingir mais os idosos e em especial as mulheres (KUPFER & REYNOLDS, 1997). Em contexto de hospital geral, BOTEGA & DALGALARRONDO (1993) relata que 30 a 60% dos pacientes internados sofrem de transtornos psiquiátricos de gravidade suficiente para merecer atenção específica. Como nada nos leva a crer que nossos pacientes apresentem menor frequência de distúrbios de ansiedade ou de sono que as populações do primeiro mundo, a primeira hipótese provavelmente não é verdadeira. Principalmente se consideramos que os dois maiores grupos de diagnósticos de alta, dos pacientes presentes no estudo, são neoplasias e doenças do aparelho cardiovascular (tabela 3), patologias estas, que sem dúvida podem gerar ou agravar a ansiedade em seus pacientes.

A segunda hipótese remete à possibilidade de que os pacientes não foram tratados farmacologicamente. O desenho do estudo não permitiu avaliar qualquer abordagem não-farmacológica, mas é possível especular que esta segunda hipótese pode em parte explicar a baixa prevalência de prescrição de BDZ. O ensino sobre a prescrição racional destes fármacos tem sido um tópico muito desenvolvido pelos psiquiatras (LINDEN & GOTHE, 1993), e pode bem acontecer que a ênfase dada aos riscos da prescrição indiscriminada de BDZ tenha tido como resultado a redução da frequência da prescrição neste contexto de hospital escola.

Se ansiedade e distúrbios de sono estão provavelmente presentes na população estudada, e se os pacientes não foram tratados farmacologicamente, seria de se esperar que houvesse uma grande demanda por interconsultas psiquiátricas no hospital. Apesar dos relatos sobre prevalências elevadas de transtornos psíquicos em um hospital geral, muitos médicos falham em reconhecê-los (BOTEGA & DALGALARRONDO, 1993). Em um estudo realizado, em pacientes clínicos, foi observado que médicos deixavam de reconhecer desordens emocionais em 35% dos pacientes (KNIGHTS & FOLSTEIN, 1977). Foi encontrado no trabalho de STEINBERG, TOREM, SARAVAY (1980), que a resistência do médico à interconsulta psiquiátrica envolveu mais de 50% dos casos levantados pelos autores, entre os pacientes internados que necessitariam de um acompanhamento. Esta resistência dos médicos em admitir que seus pacientes poderiam ser beneficiados com uma interconsulta psiquiátrica relacionou-se com o argumento de que o psiquiatra não iria ajudar, ou que a relação médico-paciente poderia ser desestabilizada. Apenas cerca de 2% dos pacientes internados são encaminhados para interconsulta psiquiátrica no hospital em estudo (BOTEGA & DALGALARRONDO, 1993). Resta, portanto, uma fração provavelmente expressiva de pacientes com ansiedade e distúrbios de sono que não têm seu problema psíquico atendido nem por prescrição de BDZ, nem por atenção de um especialista.

Ao se avaliar a terceira hipótese, observou-se que existiam outros fármacos com ação depressora sobre o SNC com prevalência de prescrição elevada, o que poderia ajudar a compreender a baixa prevalência de prescrições de BDZ. Dentro então desta avaliação maior, foram encontrados alguns medicamentos que aparentemente não apresentavam tais ações (tabela 13). Contudo ao se analisar detalhadamente suas formulações, verificou-se que apresentavam princípios ativos em combinação dose-fixa, e que pelo menos um dos componentes possuía ação depressora sobre o SNC, e

nas doses usualmente prescritas, poderiam produzir a sedação do paciente, justificando então sua inclusão no estudo.

Dipirona em combinação dose-fixa foi o medicamento com ação depressora sobre o SNC mais prescrito, com uma prevalência de 31,9%. Inclui em sua formulação a prometazina, um bloqueador de receptor H₁, que possui propriedades sedativas nas doses prescritas (GILLIN & BYERLEY, 1990; PARROTT & WESNES, 1987). A alta prevalência de prescrição deste medicamento pode ajudar a explicar a causa da baixa prevalência de prescrições de BDZ, já que a demanda por medicação específica para alívio dos sintomas de ansiedade e ou de insônia diminui quando o paciente se encontra sob ação de outro fármaco com propriedades sedativas.

A dipirona em combinação dose-fixa contém na sua formulação adifenina e prometazina. Adifenina é um relaxante da musculatura lisa não específico, com efeito clínico não satisfatório (INNES & NICKERSON, 1975), com ação periférica semelhante à da atropina (MARTINDALE, 1989). A prometazina, um clássico anti histamínico H₁, tem como efeito colateral a depressão do SNC, podendo diminuir a performance psicomotora, a sociabilidade e a sensação de alerta dos pacientes (ROTH et al., 1987; PARROTT & WESNES, 1987; GENGO, GABOS, MILLER, 1989), trazendo ainda como consequência, os seus efeitos antimuscarínicos. Entre estes efeitos pode-se citar constipação (EDWARDS, 1996), sensação de fadiga (CHAVIN, 1996) ou delírio (TUNE et al., 1992; STREIN, 1996), que poderão ocorrer especialmente em idosos. Não existe na literatura científica dados objetivos e bem comprovados sobre qualquer efeito analgésico da prometazina, nem há relato bem comprovado de que este fármaco potencie o efeito farmacológico dos analgésicos. Assim sendo, este medicamento contém princípios ativos associados de modo irracional e ilógico, não atendendo à recomendação da OMS que diz: *são aceitáveis combinações dose-fixa quando a dose*

de cada ingrediente atende a necessidade de uma população definida e a combinação tenha provado sua vantagem sobre a administração compostos simples, no que se refere ao seu efeito terapêutico, segurança ou adesão ao tratamento (WHO, 1995). Esta combinação dose-fixa é apresentada para a venda no varejo como um analgésico, e poucos pacientes que necessitam de alívio da dor necessitam simultaneamente o bloqueio dos receptores H₁ da histamina, e o bloqueio dos receptores muscarínicos da acetilcolina. Assim, trata-se de especialidade farmacêutica que contém um analgésico de eficácia reconhecida (a dipirona), um relaxante de musculatura lisa de eficácia não comprovada (a adifenina) e um anti histamínico H₁ (a prometazina) sem qualquer razão para compor um medicamento analgésico. Este medicamento deveria, após ampla discussão com os prescrevedores, ser eliminado do formulário do hospital.

Ao se observar a distribuição por sexo e idade dos pacientes com prescrição de dipirona em combinação dose-fixa com prometazina e adifenina, notou-se que a prevalência de prescrição foi maior para os pacientes do sexo masculino e pacientes cirúrgicos (tabelas 14 e 16). Quando se detalhou o tipo de tratamento de acordo com o sexo, buscou-se investigar se seria o tipo de tratamento, no caso o cirúrgico, o verdadeiro responsável pela diferença estatística significativa encontrada. Após a análise ficou claro que o sexo não apresentava influência na prescrição, e sim o tipo de tratamento dispensado ao paciente, que em última análise foi reflexo da enfermaria onde se encontrava internado (tabelas 17 e 18).

As informações a respeito das enfermarias com maior prevalência de prescrição, que foram notadamente as cirúrgicas (tabela 19), refletem possivelmente as indicações do seu uso como analgésico. Como consequência da administração da combinação dose-fixa de dipirona em pós-operatórios, especialmente de cirurgias com abordagens das vísceras intra-abdominais, o efeito anti-muscarínico da prometazina pode agravar a

atonía intestinal que ocorre nessas circunstâncias, trazendo grande desconforto para o paciente.

As prescrições dos pacientes com dipirona em combinação apresentaram nítida preferência pela via parenteral, com 94,5% das prescrições deste fármaco (tabela 21 e 22). Sendo que 57,1% destas poderiam ter sido ordenadas para a via oral, sabidamente mais segura. E no caso da prometazina, existe ainda a recomendação de sempre que possível, ser administrada pela via oral (MARTINDALE, 1989). Preferenciar a via de administração parenteral sem dúvida traz prejuízos econômicos, pois encarece o custo da internação com o uso desnecessário de seringas, agulhas, etc. Outros estudos mostram que um medicamento administrado pela via parenteral tem um custo mais elevado que a oral (DANNENHOFFER, SLAUGHTER, HUNT, 1989; SANTORA, KITRENOS, GREEN, 1990), existindo toda uma filosofia para tentar reduzir ao mínimo este tipo de irracionalidade no que se refere ao uso de um medicamento.

O segundo medicamento mais prescrito foi a combinação em dose-fixa de paracetamol e codeína (tabela 13). Esta combinação dose-fixa associa dois princípios ativos com efeito analgésico, mas com mecanismos de ação diferentes, caracterizando-se uma associação racional (BEAVER, 1984), além de facilitar a adesão do paciente ao tratamento. Sua prevalência no ponto mostra um uso moderado deste medicamento, dentro do contexto proposto (13,9%). A codeína contida nesta combinação em dose-fixa foi incluída na avaliação por ser um hipno-analgésico com capacidade de poder levar o paciente a um estado de sonolência nas doses usualmente prescritas (COOPER, 1976).

Ao se descrever a distribuição de acordo com sexo, idade, e tipo de tratamento não foi possível estabelecer uma relação entre a prescrição de paracetamol em

combinação dose-fixa com codeína e as variáveis estudadas (tabelas 23, 24 e 25). Apesar disto, mulheres e idosos apresentaram maiores prevalências de prescrição. A dose média prescrita aos pacientes idosos foi menor, mas não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação aos não idosos (tabela 27). Seria de se esperar um ajuste de dose para os idosos, pelo fato de o clearance poder estar diminuído, devendo ocorrer uma redução da dose de codeína e ou aumento do intervalo entre as doses (KAIKO et al., 1982). Esta combinação dose-fixa só se encontra disponível para via oral, podendo variar somente a quantidade de codeína presente na formulação (tabela 28).

Quando as associações entre fármacos com ação depressora sobre o SNC foram investigadas, 17,3% dos pacientes apresentaram esta condição. Aparentemente este percentual não foi alto, mas deve-se considerar os tipos de associações mais freqüentes. Paracetamol em combinação apresentou um alto percentual de prescrição em associação com outros fármacos com ação depressora sobre o SNC, com 44,7% de todas as suas prescrições apresentando esta característica. As suas associações com dipirona em combinação (28,9%) ou com petidina (7,8%) não apresentaram uma lógica explícita, de modo que não foram consideradas satisfatórias, podendo ser prejudiciais ao paciente. Pela soma dos seus efeitos, a prescrição de um destes dois medicamentos com ação depressora sobre o SNC associados ao paracetamol em combinação, poderá estar aumentando o risco de sedação, confusão mental, delírio, incoordenação motora, constipação, sensação de fadiga, além do risco de depressão respiratória.

Mediante este panorama descrito algumas considerações devem ser feitas. O emprego da prevalência no ponto para a prescrição permitiu que fossem feitas comparações entre os trabalhos que já fizeram uso desta metodologia (RONA-

DESSALLES et al., 1989; FLEISCHHACKER et al. 1989; VANDEL et al., 1992) e juntamente com a dose média prescrita para cada fármaco permitiu uma análise comparativa da intensidade da prescrição. Revelou os fármacos que são mais freqüentemente prescritos no hospital estudado. Ao usar a ATC para classificar os medicamentos abre a possibilidade de se fazerem comparações ao longo do tempo ou comparações com experiências de outras instituições, sem levar em conta nomes de marca que podem mudar com o tempo.

A prevalência de pacientes com prescrição de BDZ se mostrou baixa, provavelmente como conseqüência da elevada prevalência da prescrição de dipirona em combinação dose-fixa e de outros medicamentos com ação depressora sobre o SNC. Ainda quando se avaliaram os padrões de prescrição de BDZ, ficou claro que não seria possível questionar sua adequação, pela ausência de um instrumento preciso, que permitisse uma avaliação da sua indicação.

O estudo revelou quais os hábitos dos prescrevedores em relação às suas escolhas no que diz respeito aos medicamentos com ação depressora sobre o SNC para pacientes não-psiquiátricos, os esquemas terapêuticos mais empregados, e quais as associações entre fármacos com ação depressora sobre o SNC mais freqüentes. Ao se investigar todos os potenciais fármacos com ação depressora sobre o SNC, observou-se uma elevada prevalência geral (57,1%). É interessante ressaltar que o uso deste tipo de proporção forneceu a informação de como se prescreveram medicamentos no hospital, dando a dimensão do seu impacto na prática médica.

Estudo de Utilização de Medicamentos é uma forma de se conhecer em parte como se dá prática médica, informando quais possíveis intervenções educativas a serem realizadas para que verifique uma prescrição racional de medicamentos. Este

tipo de abordagem é útil quando se deseja otimizar a relação risco/ benefício/ custo, pois fornece informações a respeito das práticas que devem ser repensadas.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

5- Conclusões e Recomendações

1. A prevalência no ponto mostrou-se capaz de rapidamente responder aos objetivos propostos inicialmente, com a vantagem de permitir comparações, com uma execução que exige poucos recursos financeiros e pequena estrutura de organização no hospital. Poderá ser uma metodologia adequada para países em desenvolvimento, onde os recursos são escassos e muitas vezes as estruturas hospitalares não são informatizadas.
2. Os CIDs de alta hospitalar deveriam incluir a co-morbidade, a fim de que o perfil do paciente atendido pela instituição fosse conhecido, e também para permitir conclusões mais precisas de estudos que se utilizam do diagnóstico de alta hospitalar.
3. A prevalência global de prescrição dos BDZs é baixa, 24 pacientes (8,8%) tiveram prescrição de BDZ no dia do estudo, mostrando a necessidade de se buscarem explicações possíveis substitutos para estes fármacos.
4. A elevada prevalência de prescrição de fármacos com propriedades depressoras sobre o SNC (154 pacientes, 57,1%) ajuda a explicar a baixa prevalência de prescrição de BDZ.
5. Quanto aos critérios de adequação previamente estabelecidos, pode-se dizer que diazepam apresentou uma tendência para se ajustar a dose para idosos e que a via

de administração preferencial foi a oral, indicando que não ocorreram discrepâncias na indicação deste critério.

6. Já dipirona em combinação não atende às recomendações da OMS, no que diz respeito à sua formulação, não apresentando justificativas suficientes para que se encontre no formulário terapêutico do hospital. Recomenda-se que, após amplo esclarecimento dos prescrevedores, esta especialidade farmacêutica seja retirada do formulário. Na sua administração princípios básicos não foram obedecidos, pois em 57,1% das vezes a via oral deveria ter sido preferenciada. Certas associações com outros fármacos também não apresentaram lógica farmacológica pois somavam seus efeitos depressores sobre o SNC, nem sempre desejáveis.
7. A combinação dose-fixa de paracetamol com codeína apresenta lógica farmacológica. A análise dos padrões de prescrição de paracetamol mostraram que não houve ajuste de dose para idosos, apesar de se prescreverem doses médias menores. Quando se verificaram as prescrições de paracetamol em combinação associadas a outros fármacos com ação depressora sobre o SNC, não foi encontrada adequação em 36,8%.
8. Seria desejável uma intervenção educativa junto aos prescrevedores, discutindo a importância das manifestações psíquicas, comuns no paciente internado, indicando como e quando o paciente deverá receber tratamento farmacológico, oferecendo outras opções terapêuticas mais adequadas, alertando também, sobre as consequências de se prescrever fármacos com ação depressora sobre o SNC, especialmente em associação.

ANEXO

SUMMARY

Summary

Over the past years the use of benzodiazepines (BDZ) in hospital settings has been under debate in many countries. Drug utilization studies are scarce in developing countries. Few data concerning patterns of drug utilization are available in Brazil. In the light of this discussion it seemed important to study how these drugs are being utilized.

The aim of this study is to bring information about methodology in a drug utilization study in a hospital setting in Brazil, to evaluate the prescription patterns of sedative-hypnotic drugs, mainly focusing on BDZ prescription but evaluating the prescriptions of other drugs whose main pharmacological action or secondary effects overlap BDZ pharmacological effects.

A transversal survey was conducted in a 329 bed tertiary care teaching hospital. In the study day (06.29.95) the prescription sheets of all medical and surgical non-psychiatric inpatients were examined for BDZ and other drugs with CNS depressor properties. ER, ICU, and pediatric wards were excluded. This work shows the prevalence of the prescriptions and characteristics of BDZ and other CNS depressor drugs. The hospital pharmacy dispenses only diazepam and midazolam as BDZ.

Data were analyzed using chi-square test, and two-way analysis of variance. A value of $p < 0.05$ was taken to be statistically significant.

On the day of the study the prescriptions of 273 patients were seen. Fifty-eight percent (157) of the inpatients were in the clinical wards. Fifty-six (20.5%) were elderly (age above 64 years old). One hundred and seventy-five of the patients were male (64.1%). Diazepam was the 12th prevalent drug (8.1%). The prevalence for BDZ prescription was 8.8%. No differences between sex and age was found among patients with BDZ prescriptions. When the focus turned on to the CNS depressor drugs, dipyron in a fixed dose combination with promethazine and adiphene (31.9%) was the most prevalent drug prescribed followed by paracetamol in a fixed dose combination with codeine (13.9%).

The most prevalent prescription was for dipyron combination that includes promethazine, a H1-blocking agent with sedative properties. When the route of administration for this product was examined, 83 (95.4%) patients had prescriptions for parenteral route. But 57.1% of these prescriptions were for patients on other drugs *per os*, suggesting an unnecessary use of the parenteral route .

This extensive prescription of a promethazine containing drug combination helps to explain the low figures for BDZ. The appropriateness of BDZ prescribing can not properly evaluated but the data suggested that it was underprescribed because the great use of dipyron combination.

The WHO (1995) guidelines for selection of essential drugs recommend that drugs in fixed dose combination are acceptable *only when the dosage for each ingredients meets the requirements of a defined population group and the combination has a proven advantage over single compounds administered separately in therapeutic effect, safety or compliance*. Dipyron combination does not attend these recommendations and it should be removed from the Hospital Formulary.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências Bibliográficas

ALTMAN, H.; EVENSON, R. C.; SLETTEN, I. W.; CHO, D. W. - Patterns of psychotropic drug prescription in four midwestern state hospitals. **Curr. Ther. Reser.**, **14** (10): 667-672, 1972.

ARANDA, J. V.; COHEN, S.; NEIMS, A. H. - Drug utilization in a newborn intensive care unit. **J. Pediatrics**, **89** (2): 315-317, 1976.

ASHTON, H. - Guidelines for the rational use of benzodiazepines: when and what to use. **Drugs**, **48** (1): 25-40, 1994.

ANGUNAWELLA, I. I. & TOMSON, G. B. - Drug prescribing patterns: a study of four institutions in Sri Lanka. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.**, **26** (2): 69-74, 1988.

ATANASOVA, I. & TERZIVANOV, D. - Utilization of some NSAID's and a H₂-blocker in two hospitals. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.**, **32** (4): 174-176, 1994.

BAKSAAS, I. - Patterns in drug utilization - national and international aspects: antihypertensive drugs. **Acta Med. Scand.**, (suppl. 683): 59-66, 1984.

BAKSAAS, I & LUNDE, P. K. M. - National drug policies: the need for drug utilization studies. **Trends Pharmacol. Sci.**, **7**: 331-334, 1986.

BARROS, H.M.T.; ALBUQUERQUE, B.M.; CLAUSEL, N.O.; CORLETA, O.C.; KLINK, C.; ROSSI FILHO, R.I.; VELHO, A.V. - Prescrição de medicamentos em um hospital-escola de Porto Alegre. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, **28** (11-12): 238-240, 1982.

BEAVER, W. T. - Combination analgesics. **Am. J. Med.**, **77** (3A): 38-53, 1984.

BELLANTUONO, C.; REGGI, V.; TOGNONI, G.; GARATTINI, S. - Benzodiazepines: clinical pharmacology and therapeutic use. **Drugs**, **19**: 195-219, 1980.

BERGMAN, U.; ELMES, P.; HALSE, M.; HALVORSEN, T.; HOOD, H.; LUNDE, P. K. M.; SJÖQVIST, F.; WADE, O. L.; WESTERHOLM, B. - The measurement of drug consumption: drugs in Northern Ireland, Norway and Sweden. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, **8**: 83-89, 1975.

BERGMAN, U.; CHRISTENSON, I.; JANSSON, B.; WIHOLM, B. E. - Auditing hospital drug utilization by means of defined daily doses per bed-day: a methodological study. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, **17**: 183-187, 1980.

BERTELLI, M.S.B.; BARROS, M.H.T.; BARROS, E.J.G.; VARGAS, P.; DEOS, M.F.S.; TANNHAUSER, M. - Drug prescription pattern in teaching hospitals of southern Brazil. **Ciência e Cultura**, **38** (6): 1064-1070, 1986.

BOTEGA, N. J. & DALGALARRONDO, P. - Psiquiatria de consultoria e ligação. In: _____ - **Saúde mental no hospital geral: espaço para o psíquico**. São Paulo, Hucitec, 1993. p. 55-79

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

CAPELLÀ, D. & LAPORTE J.R. - Métodos empregados em estudos de utilização de medicamentos. In: LAPORTE J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S., ed. - **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo, Hucitec-Abrasco, 1989. p. 95-113.

CHAVIN, S. I. - Fatigue and weakness. In: FORCIEA, M. A. & LAVIZZO-MOUREY, R. ed. **Geriatric secrets**. Philadelphia, Hanley & Belfus Inc., 1996. p. 13-17.

COMMITTEE ON THE REVIEW OF MEDICINES - Systematic review of the benzodiazepines: guidelines for data sheets on diazepam, chlordiazepoxide, medazepam, clorazepato, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, nitrazepam, and flurazepam. **Br. Med. J.**, i: 910-912, 1980.

CONSENSUS CONFERENCE - Drugs and insomnia: the use of medications to promote sleep. **JAMA**, **251** (18): 2410-2414, 1984.

COOPER, S. A. & BEAVER, W. T. - A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. **Clin. Pharmacol. Ther.**, **20** (2): 241-250, 1976.

CORRIGAN, O. I. - Drug prescribing in an orthopaedic hospital with particular reference to night sedative consumption. **Irish Med. J.**, **76** (1): 21-24, 1983.

CROOKS, J. - Drug epidemiology and clinical pharmacology: their contribution to patient care. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, **16**: 351-357, 1983.

DAVIDSON, J. R. T.; RAFT, D.; LEWIS, B. F.; GEBHARDT, M. - Psychotropic drugs on general medical and surgical wards of a teaching hospital. **Arch. Gen. Psychiatry**, **32**: 507-511, 1975.

DANNENHOFFER, M. A.; SLAUGHTER, R. L.; HUNT, S. N. - Use of concurrent monitoring and a preprinted note to modify prescribing of i.v. cimetidine and ranitidine in a teaching hospital. **Am. J. Hosp. Pharm.**, **46**: 1570-1575, 1989.

DORLAND'S illustrated medical dictionary. 28th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994. p.1349.

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

EDWARDS, C.; BUSHNELL, J. L.; ASHTON, C. H.; RAWLINS, M. D. - Hospital prescribing and usage of hypnotics and anxiolytics. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, **31**: 190-192, 1991.

EDWARDS, W. F. - Constipation. In: FORCIEA, M. A. & LAVIZZO-MOUREY, R. ed. **Geriatric secrets**. Philadelphia, Hanley & Belfus Inc., 1996. p. 29-33.

- FLEISCHHACKER, W. W.; BARNAS, C.; STUPPÄCK, C. - Benzodiazepines: utilization and patterns of use in a university hospital. **Pharmacopsychiatry**, **22**: 111-114, 1989.
- GENGO, F.; GABOS, C.; MILLER, J. K. - The pharmacodynamics of diphenhydramine-induced drowsiness and changes in mental performance. **Clin. Pharmacol. Ther.**, **45** (1):15-21, 1989.
- GILLIN, J.C. & BYERLEY, W.F. - The diagnosis and management of insomnia. **N. Engl. J. Med.**, **322** (4): 239-248, 1990.
- GREENBLATT, D. J.; SHADER, R.I.; ABERNETHY, D.R. - Current status of benzodiazepines (first of two parts) . **N. Engl. J. Med.**, **309** (6): 354-358, 1983a.
- GREENBLATT, D. J.; SHADER, R.I.; ABERNETHY, D.R. - Current status of benzodiazepines (second of two parts). **N. Engl. J. Med.**, **309** (7): 410-416, 1983b.
- GREENBLATT, D. J.; SHADER, R.I. - Pharmacokinetics of antianxiety agents. In: MELTZER, H. Y., ed. - **Psychopharmacology: the third generation of progress**. New York, Raven Press, 1987. p. 1377-1386.
- GREENBLATT, D. J.; SHADER, R.I. - Use of benzodiazepines in anxiety disorders. **N. Engl. J. Med.**, **328** (19): 1398-1405, 1993.

- GRÍMSSON, A.; IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J.; LUNDE, P. K. M.; OLAFSSON, O.; WESTERHOLM, B. - The utilization of psychotropic drugs in Finland, Iceland, Norway, and Sweden. In: BERGMAN, U.; GRÍMSSON, A.; WAHBA, A. H. W.; WESTERHOLM, B., ed. - **Studies in drug utilization: methods and applications**. Copenhagen, WHO Regional Publications, 1979. p.163-173. (European Series, 8)
- 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** (10): 1045-1051, 1992.
- HEMMINKI, E. - The effect of a doctor's personal characteristics and working circumstances on the prescribing of psychotropic drugs. **Med. Care**, **12** (4): 351-357, 1974.
- HICKEY, F. Innovations in prescribing information: report of the UK Drug Utilization Research Group - Regional Meeting, King's Conference Centre, University of Aberdeen, Wednesday May, 31, 1995. **Pharmacoepidemiol. Drug Safety**, **5** (4): 263-267, 1996.
- HISHIKAWA, Y. - Appropriate use of benzodiazepines in insomnia: clinical update. **J. Clin. Psychiatry**, **52**:10-13, 1991.
- HJORT, P. F.; HOLMEN, J.; WAALER, H. T. -Relation between drug utilization and morbidity pattern: antihypertensive drugs. **Acta Med. Scand.**, (suppl. 683): 89-93, 1984.

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

INNES, I. R.; NICKERSON, M. - Atropine, scopolamine, and related antimuscarinic drugs. In: GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. ed. - **The pharmacological basis of therapeutics**, 5th ed. New York, Mac Millan Publishing Co., 1975. p. 514-532.

JICK, H.; MIETTINEN, O. S.; SHAPIRO, S.; LEWIS, G. P.; SIKIND, V.; SLONE, D. - Comprehensive drug surveillance. **JAMA**, **213** (9): 1455-1460, 1970.

KAIKO, R. F.; WALLENSTEIN, S. L.; ROGERS, A. G.; GRABINSKI, P. Y.; HOUDE, R. W. - Narcotics in the elderly. **Med. Clin. North America**, **66** (5): 1079-1089, 1982.

KEESSON, C. M.; GRAY, J. M. B.; LAWSON, D. H. - Benzodiazepine drugs in general medical patients. **Br. Med. J.**, i: 680-682, 1976.

KNIGHTS, E. B. & FOLSTEIN, M. F. - Unsuspected emotional and cognitive disturbance in medical patients. **Ann. Intern. Med.**, **87** (6):723-724, 1977.

KUPFER, D. J.; REYNOLDS III, C. F. - Management of insomnia. **N. Engl. J. Med.**, **336** (5): 341-346, 1997.

LADER, M. - Clinical pharmacology of benzodiazepines. **Annu. Rev. Med.**, **38**: 19-28, 1987.

- LAPORTE, J. R.; PORTA, M.; CAPELLÀ, D. - Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, **16**: 301-304, 1983.
- 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, 1993. p. 5-22. (European Series, 45)
- LINDEN, M.; GOTHE, H - Benzodiazepines in medical teaching: a survey of university departments of pharmacology, psychiatry, and internal medicine in Germany. **Pharmacopsychiatry**, **26**: 6-10, 1993a.
- LINDEN, M.; GOTHE, H. - Benzodiazepine substitution in medical practice: analysis of pharmacoepidemiologic data based on expert interviews. **Pharmacopsychiatry**, **26**: 107-113, 1993b.
- LUNDE, P. K. M. & LEVY, M. - Drug utilization: geographical differences and clinical implications - introductory remarks. **Adv. Pharmacol. Ther.**, **6**: 79-82, 1979.
- MACZAJ, M. - Pharmacological treatment of insomnia. **Drugs**, **45** (1): 44-55, 1993.
- MARI, J. J.; ALMEIDA-FILHO, N.; COUTINHO, E.; ANDREOLI, S. B.; MIRANDA, S. T.; STREINER, D. - The epidemiology of psychotropic use in the City of São Paulo. **Psychological Medicine**, **23**: 467-474, 1993.
- MARTINDALE - the Extra Pharmacopoeia** - 29th ed. London, The Pharmaceutical Press, 1989. 1896p.

MERLO, J.; WESSLING, A.; MELANDER, A. Comparison of dose standard units for drug utilization studies. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, **50**: 27-30, 1996.

MILLER, R. R. - Drug surveillance utilizing epidemiologic methods: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. **Amer. J. Hosp. Pharm.**, **30**: 584-592, 1973.

NAPPO, S. A.; CARLINI, E. A. - Benzodiazepínicos no Brasil: um perfil do consumo nos anos de 1988 e 1989. **J. Bras. Psiquiatr.**, **42** (6): 313-319, 1993.

NHACHI, C. B. F.; ZVARAYA, P.; KASILO, J. - Drug utilization in the geriatric population in the nursing homes and central hospitals of urban Harare. **Centr. Afr. J. Med.**, **40** (5): 126-131, 1994.

NIERENBERG, D. W. & MELMON, K. L. - Introduction to clinical pharmacology. In: MELMON, K. L.; MORRELI, H. F.; HOFFMAN, B. B.; NIERENBERG, D. W. ed. - **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**: 91-97, 1997.

O'REILLY, R. & RUSNAK, C. The use of sedative-hypnotic drugs in a university teaching hospital. **Can. Med. Assoc. J.**, **142**(6): 585-589, 1990.

PARROTT, A. C. & WESNES, K. - Promethazine, scopolamine and cinnarizine: comparative time course of psychological performance effects. **Psychopharmacology**, **92**: 513-519, 1987.

PERRY, S. W. & WU, A. Rationale for the use of hypnotic agents in a general hospital. **Ann. Intern. Med.**, **100**: 441-446, 1984.

RAY, W. A.; BLAZER, D. G.; SCHAFFNER, W.; FEDERSPIEL, C. F.; FINK, R. - Reducing long-term diazepam prescribing in office practice: a controlled trial of educational visits. **JAMA**, **256** (18): 2536-2539, 1986.

RONA-DESSALLES, E.; SIBBONI, G.; TIGNOL, J. - Les benzodiazépines à l'hôpital général: exemple de leur utilisation au centre hospitalier de Périgueux. **Encéphale**, **15**: 287-294, 1989.

ROSENBAUM, J. F. - Current concepts in psychiatry: the drug treatment of anxiety. **N. Engl. J. Med.**, **306** (7):401-404,1982.

ROTH, T.; ROEHRS, T. KOSGOREK, J.; SICKLESTEEL, B.A.; ZORICK, F. - Sedative effects of antihistamines. **J. Allergy Clin. Immunol.**, **80** (1): 94-98, 1987.

SANTORA, J.; KITRENOS, J. G.; GREEN, E. R. - Pharmacist intervention program focused on i.v. ranitidine therapy. **Am. J. Hosp. Pharm.**, **47**: 1346-1349, 1990.

SHAN, K.; NOLAN, J. A.; TURNER, P.; JACKSON, S. H. D. - Prescription of benzodiazepines in a London teaching hospital. **J. R. Soc. Med.**, **83**: 306-307, 1990.

SHORR, R. I. & BAUWENS, S. F. - Effects of patient age and physician training on choice and dose of benzodiazepine hypnotic drugs. **Arch. Intern. Med.**, **150**: 293-295, 1990.

SMITH, A. R.; MCINTOSH, M.; MCINNES, G. T.; LAWSON, D. H. - Trends in psychotropic prescribing in general medical patients. **Postgrad. Med. J.**, **62**: 637-641, 1986.

SOUMERAI, S.; AVORN, J. - Efficacy and cost-containment in hospital pharmacotherapy: state of the art and future directions. **Milbank Q.**, **62** (3): 447-474, 1984.

STEINBERG, H.; TOREM, M.; SARAVAY, S. M. - An analysis of physician resistance to psychiatric consultations. **Arch. Gen. Psychiatry**, **37**: 1007-1012, 1980.

STOLEY, P. D.; BECKER, M. H.; LASAGNA, L.; MCEVILLA, J. D.; SLOANE, L. M. - The relationship between physician characteristics and prescribing appropriateness. **Med. Care**, **10** (1):17-28, 1972.

STREIM, J. E. - Confusion and amnesia. In: FORCIEA, M. A. & LAVIZZO-MOUREY, R. ed. **Geriatric secrets**. Philadelphia, Hanley & Belfus Inc., 1996. p. 7-12.

SUMMERS, R. S.; SCHUTTE, A.; SUMMERS, B. - Benzodiazepine use in a small community hospital: appropriate or not? **S. Afr. Med. J.**, **78**: 721-725, 1990.

- TOMSON, G. B. & ANGUNAWELLA, I. I. - Patients, doctors and their drugs: a study at four levels of health care in an area of Sri Lanka. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, **39**: 463-467, 1990.
- TUNE, L.; CARR, S.; HOAG, E.; COOPER, T. - Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. **Am. J. Psychiatry**, **149**: 1393-1394, 1992.
- VANDEL, S.; NEZELOF, S.; BONIN, B.; MESNAGE, A.; BERTSCHY, G.; JACQUET, M.; BIZOUARD, P. - Consommation de benzodiazépines dans un centre hospitalo-universitaire. **Encéphale**, **28**: 401-405, 1992.
- VICTORA, C. G.; FACCHINI, L. A.; GRASSI FILHO, M. - Drug usage in southern Brazilian hospitals. **Trop. Doct.**, **12**: 231-235, 1982.
- 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, 1979. p.3-15. (European Series, 8)
- WESLING, A. - Over-the-counter sales of drugs in Sweden 1976-1983. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, **33**: 1-6, 1987.
- WESTERHOLM, B.; KRISTENSEN, F.; MUCKADELL, H. U. S.; IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J.; LAHTI, T.; GRÍMSSON, A.; OLAFFSON, O.; MC MEEKIN, C.; LUNDE, P. K. M.; OYDVIN, K. - Drug utilization- geographical differences and clinical implications - psychotropic drugs. **Adv. Pharmacol. Ther.**, **6**: 113-121, 1979.

WOODS, J. H.; KATZ J. L.; WINGER, G. Benzodiazepines: use, abuse and consequences. **Pharmacol. Rev.**, **44** (2), 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **The selection of essential drugs: Report of a WHO Expert Committee.** Geneva, WHO, 1977. 36p. (Technical Report Series, 615)

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **The world drug situation.** Geneva, WHO, 1988. 123p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **The use of essential drugs.** Geneva, WHO, 1995. 138p. (Technical Report Series, 850)