São Paulo, 28/05/2019

Estudos de Utilização de Medicamentos

Dra. Adriane Lopes Medeiros
adrianelopesmedeiros@gmail.com

Farmacologia ⟷ Epidemiologia

Farmacoepidemiologia

Farmacovigilância

Estudos de utilização de medicamentos

iMedPub Journals
http://www.imedpub.com/

American Journal of Drug Delivery and Therapeutics

2017
Vol.4 No.1:4

The 3rd Pharmacological Revolution

Santos GAAD*

1900 ⟷ 2019

1st Pharmacological Revolution

- New therapeutic classes: vitamins, sulfonamides, antibiotics, hormones, psychotropic drugs, antihistamines and several new vacines

2nd Pharmacological Revolution

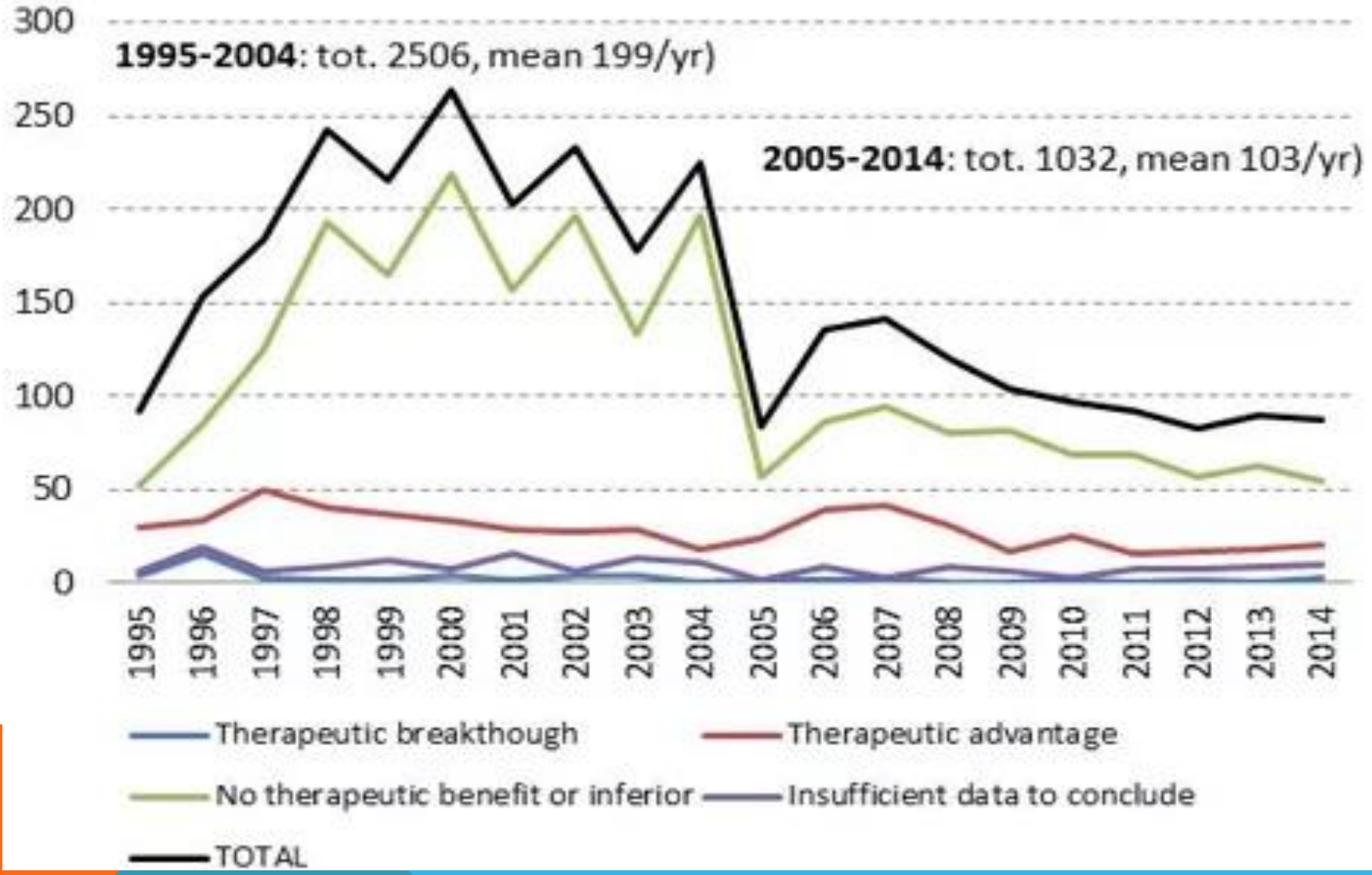
- Drug is seen as the solution of all health problems
- Largest proportion of synthetic drugs
- Improve in research methods, therapeutic efficacy and safety

3rd Pharmacological Revolution

- New techniques of synthesis and production of new drugs
- Monoclonal antibodies, biosimilars, nano-drugs, target therapy, immuno-oncology

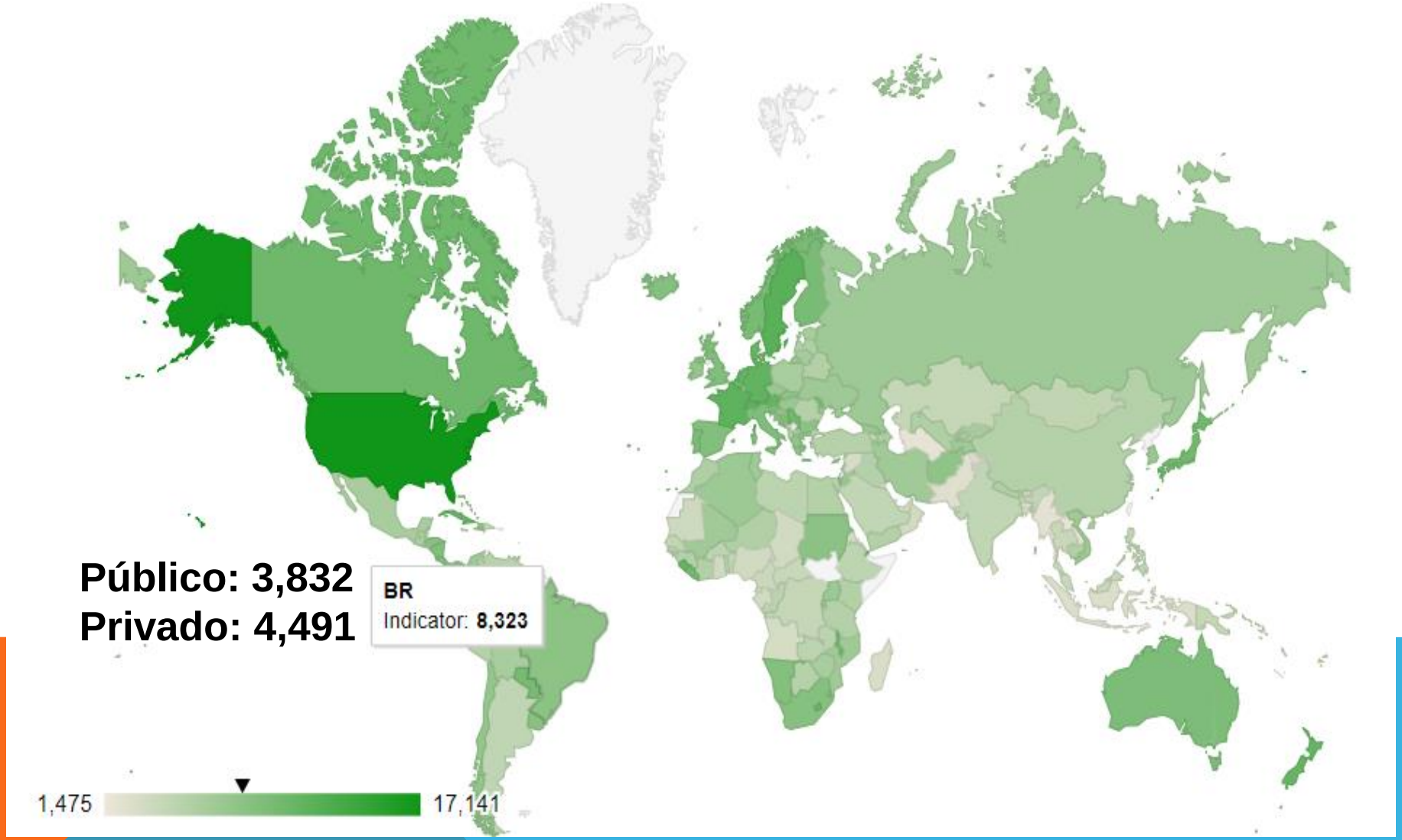
Novos medicamentos- Brasil, 2018

ANVISA, 2019



Rev Prescrire Feb 2015; 35(376):132-136; and Rev Prescrire Feb 2005; 25(258):139-148

Despesas em saúde (% PIB - 2014)



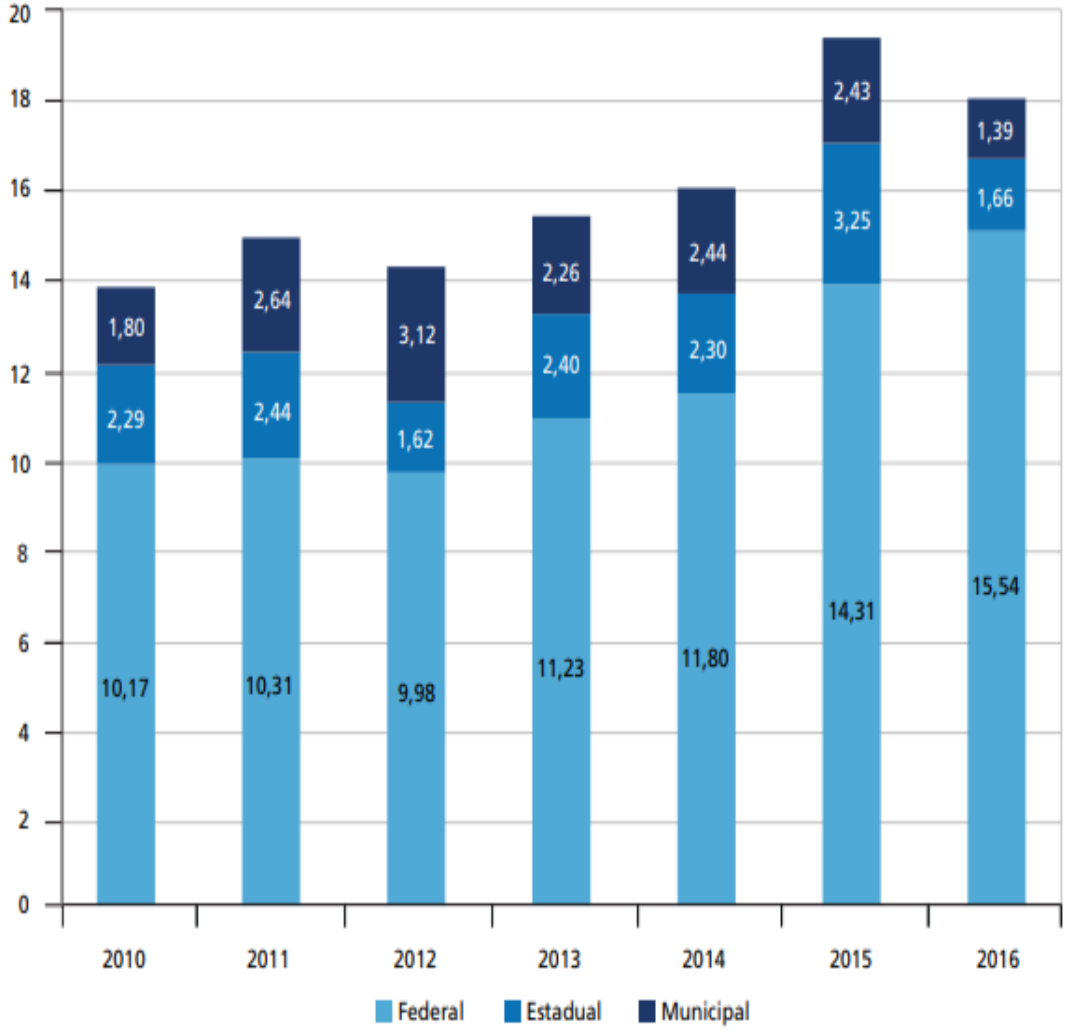
Público: 3,832
Privado: 4,491

https://www.indexmundi.com

GRÁFICO 1

Brasil: gasto com medicamentos por esfera de governo – valores liquidados (2010-2016)

(Em R$ bilhões)[1]



Fonte: Siga Brasil e Siops.
Nota: [1] Valores de 2016.

2010-2016
Crescimento de 30%

18,6 bilhões em 2016

IPEA, 2018

Qualidade do cuidado
Efetividade
Segurança

Custo

Estudos de utilização de medicamentos

Estudos de utilização de medicamentos

"São aqueles relacionados com a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes"

(WHO, 1977; PNM, 1998)

Estudos de utilização de medicamentos

"Análise do uso de medicamentos, aplicados no cuidado à saúde em relação aos padrões e critérios prédeterminados de uso apropriado das farmacoterapias"

(Farmacopeia Americana apud Crozara MA, Ribeiro, 2005)

Estudos de utilização de medicamentos

"Avaliação da utilização dos medicamentos em uma sociedade, do papel deste nesta sociedade e também servir de informação para ações regulamentadoras, como intervenções no uso racional de medicamentos ou no monitoramento econômico dos preços"

(Osorio-de-Castro, 2000; Laporte et al, 1993 apud Pepe, 1994)

PARA QUE SERVE?

Estudos de utilização de medicamentos

QUAIS TIPOS?

Quantitativos

Quantificação de consumo

Qualitativos

Como se utilizam os medicamentos

EUM quantitativos ou qualitativos?

1. Descrição do consumo de medicamentos em uma área determinada (por sexo, idade, classe social, tipo de morbidade ou outras características);

2. Avaliação da qualidade da prescrição;

3. Detecção de desvios de consumo (sub ou super utilização);

4. Detecção de diferenças nacionais e internacionais de consumo;

5. Avaliação de programas de intervenção (ações reguladoras, ações informativas)

EUM quantitativos ou qualitativos?

6. Avaliação da adequação dos medicamentos utilizados

7. Denominador de consumo para o estabelecimento de análises benefício-risco;

8. Planejamento de produção, importação e distribuição de medicamentos

9. Caracterização da utilidade potencial dos medicamentos no sistema de saúde

EUM quantitativos ou qualitativos?

6. Avaliação da adequação dos medicamentos utilizados

7. Denominador de consumo para o estabelecimento de análises benefício-risco;

8. Planejamento de produção, importação e distribuição de medicamentos

9. Caracterização da utilidade potencial dos medicamentos no sistema de saúde

QUAIS TIPOS?

Prospectivos

Paciente não recebeu medicamentos

Retrospectivos

Paciente recebeu medicamentos

EUM prospectivos ou retrospectivos?

- Custo do medicamento ou grupo de medicamentos
- Avaliação diária da prescrição médica: indicação do medicamento, erros de prescrição; substituição de medicamentos, via de administração de medicamentos
- Consumo elevado de um medicamento
- Riscos de reação adversa

QUAIS TIPOS?

1. Quantitativos de consumo de medicamentos;
2. De oferta de medicamentos;
3. Qualitativos sobre a qualidade do consumo;
4. De hábitos de prescrição médica;
5. De cumprimento da prescrição médica;
6. Vigilância orientada a problemas específicos;
7. Estudos qualitativos de dispensação;
8. Estudos qualitativos de administração.

1. Estudos quantitativos de consumo

- Tendências temporais de consumo;
- Comparação de uso de uma região com outra ou de um período com outro.

Fontes de dados:

a) Valores de vendas obtidos por empresas especializadas;
b) Valores de aquisições realizadas por monopólios de distribuição ou de consumo, elaborados por órgãos oficiais;
c) Amostras de prescrições médicas hospitalares ou ambulatoriais.
d) DataSUS (http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/qasp.def)

Tabela 5.3. Consumo de medicamentos em vários países europeus em relação à renda *per capita*

	Consumo de medicamentos ($ por habitante, 1977)	*Renda per capita ($, 1977)*	*(1) como % de (2)*
	(1)	*(2)*	
Áustria	24,3	5.564	0,44
Bélgica	46,2	7.394	0,62
Dinamarca	25,2	8.295	0,30
Espanha	30,6	2.925	1,05
Finlândia	42,6	5.652	0,75
França	46,0	6.304	0,73
Grécia	25,3	2.795	0,91
Irlanda	16,3	2.420	0,67
Itália	28,1	2.730	1,03
Países Baixos	27,0	6.945	0,39
Reino Unido	16,9	3.831	0,44
República Federal da Alemanha	48,7	7.328	0,66

QuintilesIMS
formerly known as Quintiles

Home / About Us / News and Events

Global Patient Use Will Reach 4.5 Trillion Doses, Up 24 Percent from 2015; Increased Innovation, Access to Cheaper Medicines and Technology To Drive Unprecedented Healthcare Value

DANBURY, CT, November 18, 2015 – More than half of the world's population will live in countries where medicine use will exceed one dose per person per day by 2020, up from 31 percent in 2005, as the "medicine use gap" between developed and pharmerging markets narrows. According to new research released today by the IMS Institute for Healthcare Informatics, total spending on medicines will reach $1.4 trillion by 2020 due to greater patient access to chronic disease treatments and breakthrough innovations in drug therapies. Global spending is forecast to grow at a 4-7 percent compound annual rate over the next five years.

Estratégias para comparação estatística dos dados e interpretação das informações

- Sistema de classificação de medicamentos: "*Anatomical Therapeutic Chemical*" ou "*Anatomo Terapêutica e Química*" (ATC)

- Unidade de medida uniformizada: Dose Diária Definida (DDD)

Classificação de medicamentos: ATC

https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

- News
- ATC/DDD Index
  - Updates included in the ATC/DDD Index
- ATC/DDD methodology
- ATC
- DDD
- ATC/DDD alterations, cumulative lists
- ATC/DDD Index and Guidelines
- Use of ATC/DDD
- Courses
- Meetings/open session

J ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE
J01 ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE
J01D OTHER BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS
J01DD Third-generation cephalosporins

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Not
J01DD04	ceftriaxone	2	g	P	

List of abbreviations

Last updated: 2017-12-20

Grupo anatômico (Órgão ou aparelho)

Grupo terapêutico

Subgrupo farmacológico

Subgrupo químico

Substância química

Classificação de medicamentos: ATC

- Um produto pode ter duas classificações:
  - 2 ou + concentrações/dosagens

G03C	ESTROGENS
G03F	PROGESTOGENS AND ESTROGENS IN COMBINATION
G03AA	Progestogens and estrogens, fixed combinations
G03AB	Progestogens and estrogens, sequential preparations
G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain
G03CB	Synthetic estrogens, plain
G03CC	Estrogens, combinations with other drugs
G03CX	Other estrogens
G03EA	Androgens and estrogens
G03EB	Androgen, progestogen and estrogen in combination
G03FA	Progestogens and estrogens, fixed combinations
G03FB	Progestogens and estrogens, sequential preparations
G03HB	Antiandrogens and estrogens
G03XC	Selective estrogen receptor modulators
L02AA	Estrogens

- L02 – Terapia endócrina (tratamento de câncer)
- G03 – Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital

Classificação de medicamentos: ATC

- **Um produto pode ter duas classificações:**
  - 2 ou + vias de administração com usos terapêuticos distintos

Intestinal antiinflammatory agents	A07EA01	prednisolone
Antihemorrhoidals for topical use	C05AA04	prednisolone
Dermatological preparations	D07AA03	prednisolone
	D07XA02	prednisolone
Corticosteroids for systemic use	H02AB06	prednisolone
	H02AB06	prednisolone
Nasal decongestants	R01AD02	prednisolone
Ophthalmologicals	S01BA04	prednisolone
	S01CB02	prednisolone
Otologicals	S02BA03	prednisolone
	S03BA02	prednisolone

- Uso tópico
- Uso sistêmico

Unidade de medida uniformizada: Dose diária definida (DDD)

- Recomendada pela WHO Drug Utilization Group
- **Representa a dose diária média de cada fármaco na sua ação principal**
- Definida para **cada fármaco**
- Estabelecida segundo recomendações da literatura e do laboratório fabricante.

L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

L04AD Calcineurin inhibitors

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AD01	ciclosporin	0.25	g	O	
		0.25	g	P	

Unidade de medida uniformizada: Dose diária definida (DDD)

- Recomendada pela WHO Drug Utilization Group
- **Representa a dose diária média de cada fármaco na sua ação principal, para adultos 70 kg**
- Definida para **cada fármaco**
- Estabelecida segundo recomendações da literatura e do laboratório fabricante.

L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS

L04 IMMUNOSUPPRESSANTS

L04A IMMUNOSUPPRESSANTS

L04AD Calcineurin inhibitors

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AD01	ciclosporin	0.25	g	O	
		0.25	g	P	

Unidade de medida uniformizada: Dose diária definida (DDD)

Units

g	= gram
mg	= milligram
mcg	= microgram
U	= unit
TU	= thousand units
MU	= million units
mmol	= millimole
ml	= milliliter (e.g. eyedrops)

Route of administration (Adm.R)

Implant	= Implant
Inhal	= Inhalation
Instill	= Instillation
N	= nasal
O	= oral
P	= parenteral
R	= rectal
SL	= sublingual/buccal/oromucosal
TD	= transdermal
V	= vaginal

Unidade de medida uniformizada: Dose diária definida (DDD)

1. Expressa na forma de peso da substância ativa
2. Baseada no uso em adultos (salvo se for medicamento para crianças);
3. Quando a dose inicial é diferente da dose de manutenção, a DDD corresponde a dose de manutenção;
4. A DDD corresponde a principal indicação do medicamento (dose terapêutica e/ou profilaxia);
5. Para fármacos administrados em doses distintas, segundo a via de administração, se estabelecem distintas DDD: para via oral, parenteral, ...
6. Geralmente expressa por 1000 habitantes e por dia. Dá uma ideia aproximada do volume de população tratada com uma dose habitual de um determinado fármaco por dia.

Unidade de medida uniformizada: Dose diária definida (DDD)

Geralmente expressa por 1000 habitantes e por dia (DDD/1000hab/dia)

Dá uma ideia aproximada do volume de população tratada com uma dose habitual de um determinado fármaco por dia.

Cálculo do consumo de medicamentos, considerando a DDD

nº unidades vendidas X [ ] medicamento na unidade de medida da DDD

$$\text{Nº DDD / 1000hab / dia} = \frac{\text{Quantidade de medicamento vendido durante um ano, expresso na unidade de medida da DDD} \times 1000\ \text{hab}}{\text{DDD x população x 365 dias}}$$

(proporção da população que diariamente recebe tratamento com determinado medicamento numa determinada dose média)

A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM
A02 DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS
A02B DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)
A02BA H_2-receptor antagonists

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
A02BA01	cimetidine	0.8	g	O	
		0.8	g	P	

Em uma população de 37 milhões de habitantes foram vendidos 240 milhões de comprimidos de 200 mg de cimetidina em um ano.

$$\frac{240.000.000 \text{ comp} \times 0{,}2\text{g/comp} \times 1000 \text{ hab}}{0{,}8 \text{ g} \times 365 \text{ dias} \times 37.000.000 \text{ hab}} =$$

$$\boxed{4{,}44 \text{ DDD/1000 hab/dia}}$$

- 4,44 doses de cimetidina foram consumidas por um grupo de mil habitantes por dia
- 4,44 habitantes de cada mil fizeram uso de uma dose (uma DDD) por dia

DDD Pediátrica

Idade	pDDD
Neonato até 10 meses	0,20 DDD
De 1 ano até 3 anos	0,33 DDD
De 4 anos até 7 anos	0,50 DDD

Vantagens da DDD

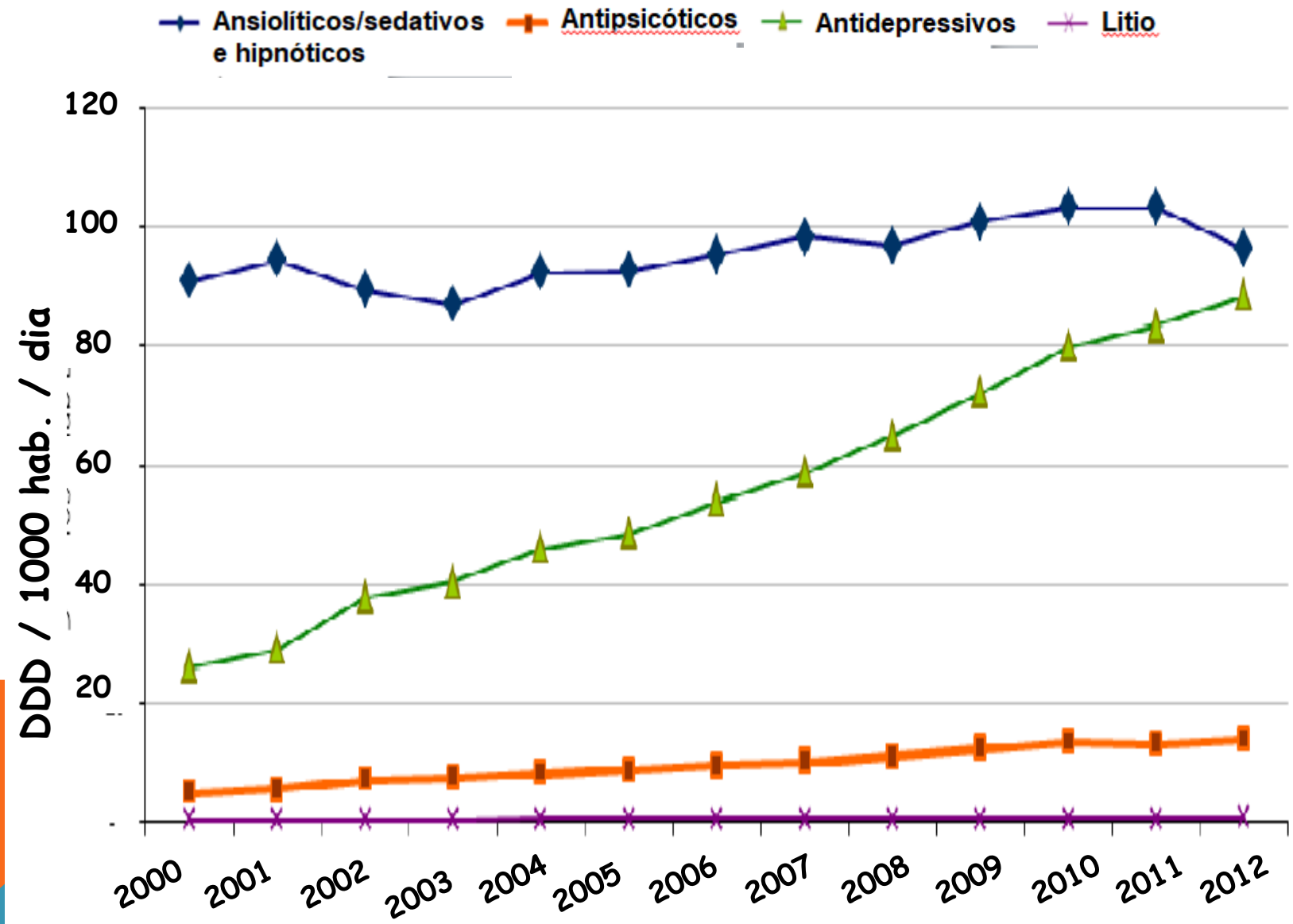
- Permite fazer comparações entre dois períodos, em âmbito nacional ou internacional, sem que os resultados sejam afetados por mudanças de preço ou apresentações.

- Dá uma ideia sobre a população tratada.

Limitações da DDD

- Ampla variabilidade individual na dose prescrita e/ou administrada.
- Às vezes um mesmo fármaco tem mais de uma indicação, com doses diferentes para cada uma.
- Nem todos os fármacos vendidos são consumidos.
- Não equivale necessariamente à dose média prescrita.
- Não equivale necessariamente à dose média ingerida.
- Às vezes o denominador não é necessariamente toda população.
- Pouco útil para expressar consumo quando combinações em doses fixas de dois ou mais princípios ativos constituem parte importante do mercado.

Evolução do consumo de medicamentos psicofármcos em Portugal (2000 – 2012)



http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/psicofarmacos_relatorio2013+%281%29.pdf/3e52568f-7f90-47c8-9903-d128395c73e5

2. Estudos de oferta de medicamentos

- **Avaliam qualidade da oferta;**
- **Avaliam qualidade da informação recebida.**

Fontes de dados:

a) registros nacionais;

b) catálogos nacionais oficiais (Formulário Terapêutico Nacional; RENAME)

c) catálogos elaborados pela indústria farmacêutica.

Tratamento da ansiedade: estudo da oferta de medicamentos e do mercado benzodizepínico.

Pepe VLE et al. J.Bras. Psiq. 1991; 40: 35-42.

Estudaram: Oferta de medicamentos para ansiedade pesquisando no DEF (1989/90)

Encontraram:
- 95 produtos farmacêuticos;
- 27,4% tinham uma substância ativa;
- 69,5% eram associações de dois ou mais fármacos.

Concluíram:
- Deficiência e distorção das informações quando comparadas às da literatura científica.
- Indústria omitia ou minimizava efeitos colaterais relevantes e ampliava "propriedades terapêuticas".
- Também omitia: concentração de substâncias ativas, restrições ao uso e possibilidade de dependência física.
- Predominância de associações sobre as monodrogas
- Favorecimento do uso irracional de benzodiazepínicos e automedicação.

3. Estudos sobre a qualidade do consumo

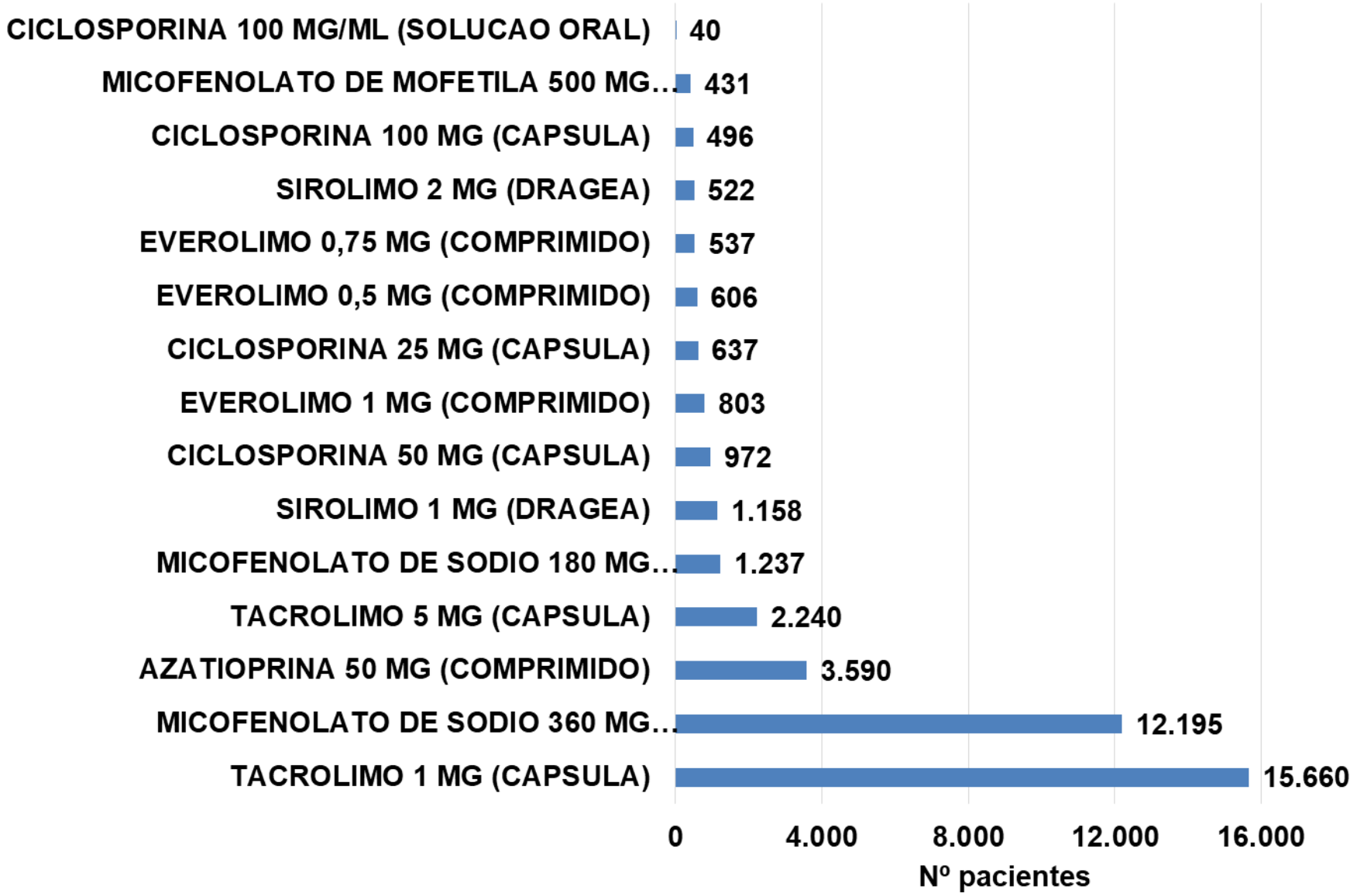
Fontes de dados:

a) Amostras de medicamentos mais vendidos, mais receitados ou mais frequentemente adquiridos sem prescrição.

Morbidades mais frequentes nas Farmácias de Medicamentos Especializados – SES/SP, 2017

Medicamentos	Nº de pacientes/mês	%
Dislipidemias	169.234	17,0%
Esquizofrenia	146.292	14,7%
Asma	110.464	11,1%
Glaucoma	83.881	8,4%
Doença de Alzheimer	76.051	7,6%
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	65.892	6,6%
Insuficiência Renal crônica	53.173	5,3%
Artrite Reumatoide	41.312	4,1%
Osteoporose	37.821	3,8%
Transplantes	29.225	2,9%

Medicamentos mais prescritos para transplantes – SES/SP, 2017



4. Estudos de hábitos de prescrição

- Fornecem a prevalência da prescrição em determinado grupo ou local.
- Podem gerar informações sobre a relação entre a indicação e a prescrição.
- Descrevem práticas atuais de tratamento;
- Permitem a comparação de condutas prescritivas entre estabelecimentos de características similares; monitoramento e supervisão das condutas na prescrição e uso de fármacos; e avaliação do efeito de uma intervenção que tenha sido desenhada para mudar hábitos de prescrição.

Fontes de dados:

a) Prescrições hospitalares ou de atenção primária.

b) Histórias clínicas e prontuários.

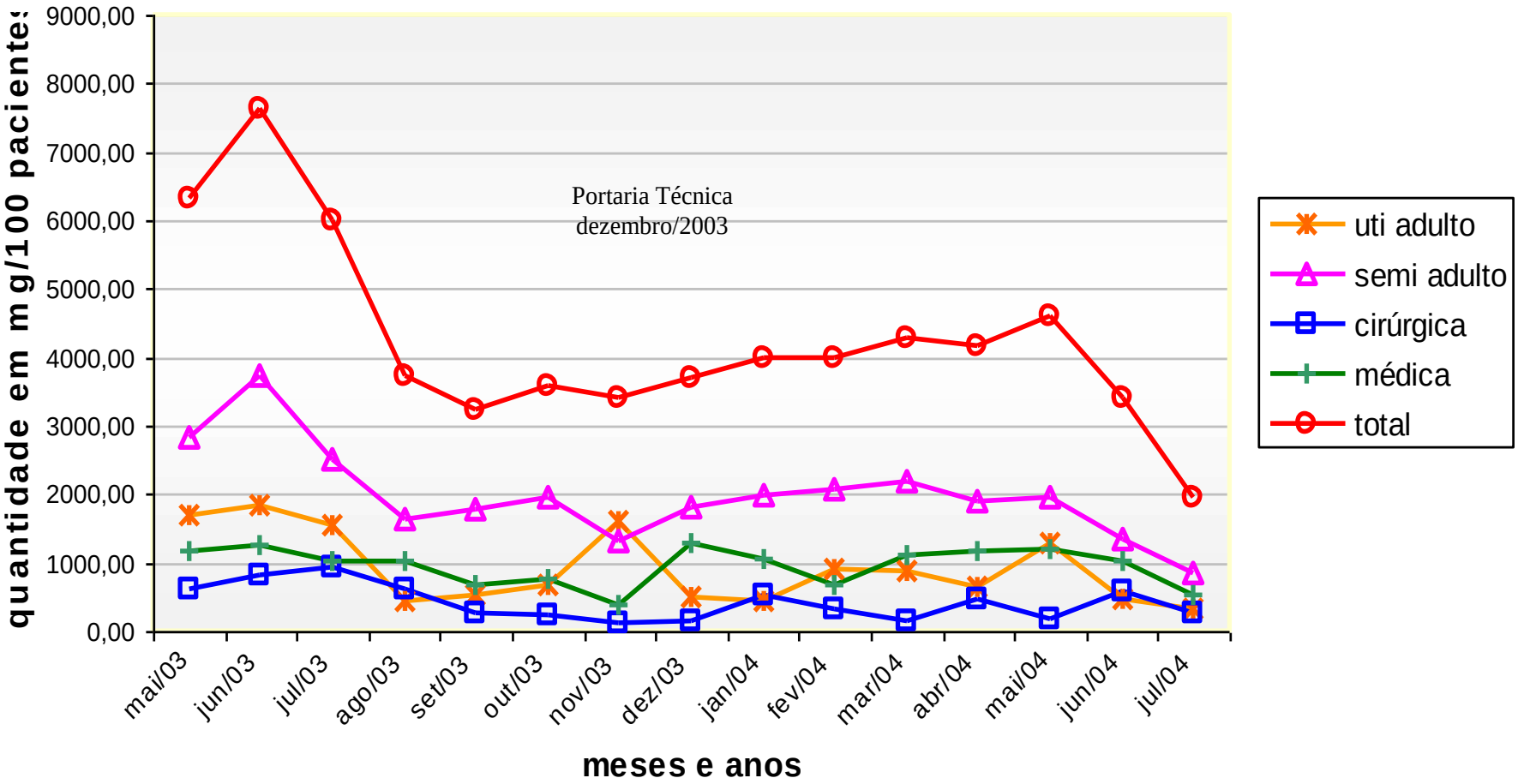
UTILIZAÇÃO RACIONAL DAS HEPARINAS DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM) E ALTO PESO MOLECULAR (HAPM)

OBJETIVO	Otimizar o **custo-benefício**, visando garantir o estoque de HBPM para atender a demanda do tratamento terapêutico.
UTI	Profilaxia de TVP (Trombose Venosa Profunda): **HBPM** Tratamento de TVP E IAM: **HBPM**
CLÍNICA MÉDICA	Profilaxia de TVP : **HAPM** Tratamento de TVP E IAM : **HBPM**
CLÍNICA CIRÚRGICA	Profilaxia de TVP :**HAPM** e **HBPM** p/ cirurgias ortopédicas Tratamento de TVP : **HBPM**

Qualquer dúvida entrar em contato com a CFT ou GEATA.

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA (CFT) E GRUPO DE ESTUDO E ACOMPANHAMENTO DE TROMBOSE E ANTICOAGULAÇÃO (GEATA)

Estudo de Utilização de Heparinas



5. Estudos de cumprimento de prescrição

- **Prescrição comparada com o uso real.**
- **Grau de informação do paciente sobre a sua doença e sobre os efeitos da medicação.**
- **Indicadores da qualidade da relação médico-paciente.**

Fontes de dados:

a) Técnicas indiretas: curso clínico, detecção de marcadores fisiológicos; impressão do médico; entrevistas estruturadas; controle da repetição de prescrições, contagem de comprimidos, monitorização da medicação.

b) Técnicas diretas: determinação do fármaco ou um metabólito.

6. Vigilância orientada a problemas / auditorias terapêuticas

- **Descrição detalhada de critérios de utilização de fármacos e de técnicas e protocolos terapêuticos.**

Fontes de dados:

a) Histórias clínicas;

b) Pacientes problema;

c) Tratamentos problema.

7. Estudos qualitativos de dispensação

- Avaliar a qualidade da dispensação de fármacos, incluindo tanto a interpretação das prescrições médicas quanto a qualidade das prescrições farmacêuticas (OTC).
- Avaliar a qualidade da informação prestada na dispensação.

Fontes de dados:

a) Prescrições dispensadas pela farmácia;

b) Medicamentos de prescrição farmacêutica

FICHA TÉCNICA DO INDICADOR	
Nome	Taxa de erros na prescrição de medicamentos
Objetivo	Monitorar a ocorrência de erros na dispensação (separação) de medicamentos para atendimento ao paciente.
Fórmula	$\frac{\text{nº medicamentos dispensados (separados) com erro}}{\text{nº total de medicamentos dispensados (separados)}} \times 100$
Explicação da fórmula	• **Número de medicamentos dispensados (separados) com erro:** é a soma dos medicamentos dispensados (separados) com erros, identificados durante a conferência, antes da dispensação, em um determinado período de tempo, considerando os tipos de erros de dispensação abaixo descritos. - Medicamento errado (medicamento dispensado é diferente do prescrito). - Concentração errada (concentração dispensada é diferente - maior ou menor - que a prescrita). - Forma farmacêutica (forma farmacêutica dispensada é diferente da prescrita). - Omissão de medicamento: medicamento foi prescrito e não foi separado. - Omissão de dose: número de doses dispensadas é menor que a prescrita. • **Número total de medicamentos dispensados (separados):** é a soma dos medicamentos prescritos e separados para dispensação no mesmo período de tempo.

CIPRIANO, S. L. ; MEDEIROS, A. L. ; FATEL, K. O. ; NERI, E. D. R. ; ANACLETO, T. A. ; NASCIMENTO, M. M. G. . Programa Nacional de Segurança do Paciente: indicadores para avaliação da prescrição, do uso e da administração de medicamentos ? Parte II. Belo Horizonte: ISMP Brasil, 2016 (Fascículos).

8. Estudos qualitativos da administração

- Estudos que avaliam a qualidade da administração de medicamentos pelos profissionais de enfermagem.

PREPARO E ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS: ERROS COMETIDOS PELA EQUIPE DE ENFERMAGEM

Galiza, DDJ; Moura, OF; Barros, VL; Luz, GOA

Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.5 n.2 45-50 abr./jun. 2014

Tabela 3: Erros cometidos por profissionais de enfermagem de um hospital público do município de Picos- PI durante a administração de medicamentos.

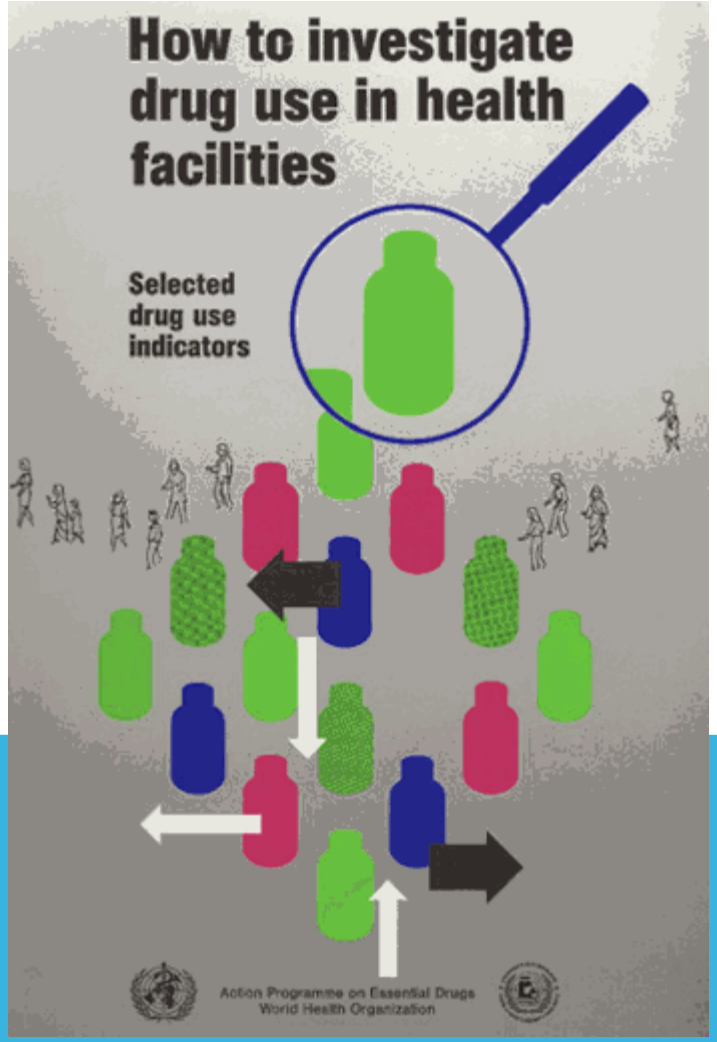
VARIÁVEIS	Sim (%)	Não (%)
Medicamento administrado em paciente errado	11 (24,4)	34 (75,6)
Via de administração errada	12 (26,7)	33 (73,3)
Medicamento administrado errado	09 (20,0)	36 (80,0)
Horário de administração errado	21 (46,7)	24 (53,3)
Não monitoração do paciente após medicação	14 (31,1)	31 (68,9)
Não avaliação prévia do paciente	07 (15,6)	38 (84,4)
Técnica de administração errada	16 (35,6)	29 (64,4)
Omissão dose	18 (40,0)	27 (60,0)
Velocidade de infusão errada	17 (37,8)	28 (62,2)
Administração de medicamento deteriorado	01 (2,2)	44 (97,8)
Administração de medicamento não prescrito	08 (17,8)	37 (82,2)
Falhas relacionadas ás normas de biossegurança	25 (55,6)	20 (44,4)

Indicadores selecionados do uso de medicamentos (OMS)

http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2289e/

- **Avaliar a implementação de um programa de medicamentos essenciais ou de intervenções relacionadas.**

  - Indicadores de prescrição:
  - Indicadores de assistência ao paciente
  - Indicadores sobre o serviço



Indicadores selecionados do uso de medicamentos (OMS)

- **Avaliar a implementação de um programa de medicamentos essenciais ou de intervenções relacionadas.**

- **Indicadores de prescrição:**

a) Número médio de medicamentos por consulta: determina grau de polimedicação.
b) Porcentagem de medicamentos prescritos pelo nome genérico.
c) Porcentagem de consultas em que se prescreve antibiótico.
d) Porcentagem de consultas em que se prescreve um injetável.
e) Porcentagem de medicamentos prescritos que figuram na lista de medicamentos essenciais.

- **Indicadores de assistência ao paciente**

a) Tempo médio de consulta.
b) Tempo médio de dispensação.
c) Porcentagem de medicamentos dispensados.
d) Porcentagem dos medicamentos corretamente etiquetados.
e) Porcentagem dos pacientes que conhecem a dose correta

- **Indicadores sobre o serviço**

a) Disponibilidade da lista de medicamentos essenciais.
b) Disponibilidade dos medicamentos-chave (recomendados para o tratamento de determinados problemas sanitários correntes)

Referências

- Romano-Lieber NS. Farmacoepidemiologia. In: Storpirts S., Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Guanabara Koogan: São Paulo, 2005
- Crozara MA, Ribeiro E. Estudo de utilização de medicamentos. In: Storpirts S., Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Guanabara Koogan: São Paulo, 2005
- Estudos de utilização de medicamentos. Cláudia GSO Castro (coord.) Ed. Fiocruz. Rio de Janeiro, 2000. Disponível em: http://books.scielo.org/id/zq6vb/pdf/castro-9788575412657.pdf
- Epidemiologia do medicamentos – Princípios gerais – Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S. Hucitec-Abrasco, 1989.
- Pharmacoepidemiology – Strom BL (ed). Wiley, 1994.