

Princípios de Farmacoepidemiologia

Nicolina Silvana Romano-Lieber

INTRODUÇÃO/HISTÓRICO

A pesquisa e a introdução de novos medicamentos têm permitido importantes avanços na terapia de doenças que levavam à morte ou deixavam seqüelas, permitindo sua cura, o prolongamento da vida ou mesmo a melhora da qualidade de vida do seu usuário. Entretanto, não é incomum que esses mesmos medicamentos produzam efeitos não desejados. Segundo Edwards; Aronson (2000), essa ambigüidade se justifica, pois é de se esperar que uma substância com atividade farmacológica potencial possa atuar como um remédio e um veneno em um organismo vivo. Essa perspectiva particular, na qual o medicamento é estudado como determinante de *saúde* ou de *doença* em uma *população* ou *grupo específico*, é o objeto de estudo da *Farmacoepidemiologia*. Em consonância com esses princípios, são várias as propostas de definição para este ramo da ciência. Tognoni; Laporte (1989) estabelecem que a “*epidemiologia dos medicamentos e dos tratamentos é o estudo do uso e dos efeitos desses insumos*”. Strom (1994) define de forma mais específica, propondo a Farmacoepidemiologia como o “*estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos em um grande número de pessoas*”. Para esse autor, trata-se de um campo de conhecimento que faz uma ponte entre a Farmacologia Clínica e a Epidemiologia, utilizando os métodos desta última na área da primeira. Porta; Hartzema; Tilson (1998), por sua vez, conceituam essa disciplina como a *aplicação de raciocínio, conhecimento e métodos epidemiológicos ao estudo do uso dos medicamentos e de seus efeitos, quer sejam eles benéficos ou adversos, em populações humanas*. Com os fundamentos teóricos da Epidemiologia, afirmam que a Farmacoepidemiologia pode colaborar no processo de desenvolvimento, prescrição e uso de novos medicamentos.

O interesse em estudos farmacoepidemiológicos está ligado à responsabilidade dos governos em assegurar que apenas medicamentos seguros e eficazes sejam comercializados. Entretanto, a possibilidade de o uso de medicamentos resultar em reações

adversas¹ já era conhecida antes mesmo das preocupações com a sua eficácia. Em 1934, a comercialização de uma solução de sulfanilamida em dietilenoglicol causou mais de 100 óbitos, resultando em modificação da legislação norte-americana para prover garantia da segurança. Contudo, o grande marco da falta de segurança dos medicamentos foi uma epidemia de focomelia entre filhos de mães que haviam tomado o medicamento talidomida durante a gravidez. O número total de casos de focomelia foi de cerca de 4.000 em todo o mundo, dos quais 498 levaram a óbito (TOGNONI; LAPORTE, 1989).²

CONTRIBUIÇÕES DA FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Nos tempos atuais, em decorrência da crescente demanda por novos fármacos, concebidos muitas vezes sob intensa pressão comercial, a Farmacoepidemiologia, com suas contribuições, passa a ter importância estratégica na operação de sistemas de saúde em quase todos os países do mundo.

Strom (1994) apresenta algumas contribuições do instrumental da Epidemiologia aplicada ao uso de medicamentos. Como foi mencionado, de maneira geral, os estudos farmacoepidemiológicos prestam-se a garantir a segurança de um medicamento. A responsabilidade dessa tarefa cabe aos produtores e também à agência reguladora.³

¹Reação adversa a medicamentos (RAM) é uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para modificação de uma função fisiológica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1972). De maneira geral, as RAM são classificadas em Tipo 1 e Tipo 2 ou, respectivamente, Tipo A e Tipo B. As RAM Tipo A são previsíveis devido à farmacologia do medicamento e são, frequentemente, dose-dependentes. As do Tipo B, por sua vez, são idiossincráticas e não dose-dependentes (GHARAIBEH; GREENBERG; WALDMAN, 1998).

²Para uma abordagem mais completa sobre alguns marcos históricos das reações adversas, inclusive no Brasil, consultar Rozenfeld (1998).

³No Brasil o registro de novos medicamentos é de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA.

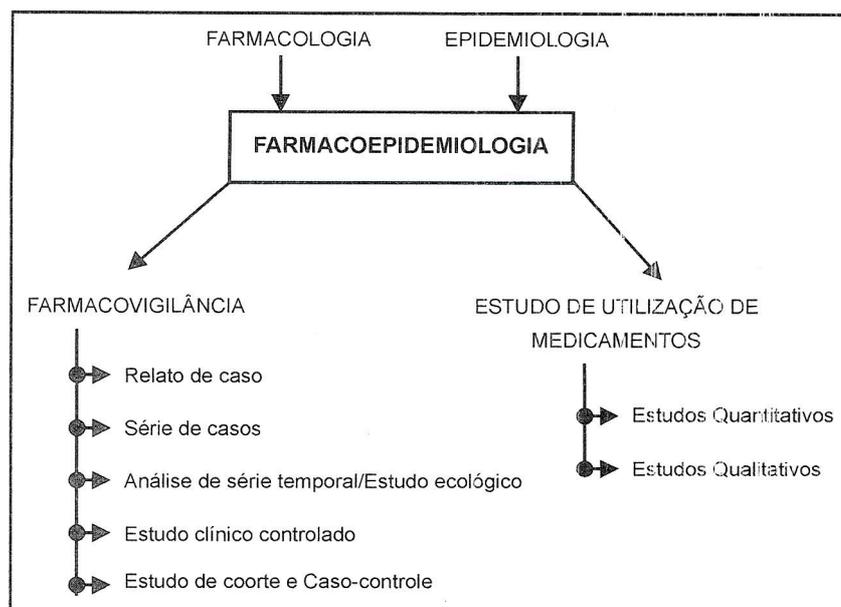


Fig. 4.1 Áreas de conhecimento e formas de atuação compreendidas na Farmacoepidemiologia.

Antes de a comercialização de um medicamento seja aprovada, é realizada uma série de estudos chamados de pré-comercialização.⁴ Os estudos farmacoepidemiológicos podem complementar informações obtidas nesses estudos preliminares.

Os estudos pré-comercialização, de maneira geral, são realizados com poucos pacientes e excluem aqueles com contra-indicações, como gestantes, idosos e crianças. Também se evita envolver indivíduos que apresentem outras patologias. A dose de estudo geralmente é fixa e as condições de seguimento são rigorosas. Além disso, costumam durar pouco tempo, de dias a semanas. Todo esse quadro faz com que a estratégia nos estudos pré-comercialização seja artificial e bastante diferente da prática clínica habitual. Assim sendo, estudos efetuados na população, quando o medicamento está sendo comercializado, podem fornecer dados importantes sobre sua segurança e efeitos nos grupos não previamente investigados. Além disso, podem ser detectados efeitos raros ou retardados ao uso.

Os padrões de prescrição dos medicamentos, sua utilização por parte do paciente, bem como eventuais superdoses, também só podem ser avaliados por meio de estudos farmacoepidemiológicos pós-comercialização, quando o medicamento já está no mercado.

A Farmacoepidemiologia se propõe, portanto, como uma forma de abordagem capaz de ultrapassar essas limitações usualmente observadas nos estudos das ações dos fármacos. Para tanto, essa ciência, fazendo uso de duas grandes áreas de conhe-

cimento (Farmacologia e Epidemiologia), se organiza em dois grandes grupos de ações: a *Farmacovigilância* e os *Estudos de Utilização de Medicamentos*. Como mostra a Fig. 4.1, estas duas atividades articulam as diferentes ações que compõem esse ramo da ciência nos seus objetivos de conhecer, analisar e avaliar o impacto dos medicamentos sobre as populações humanas.

FARMACOVIGILÂNCIA

Laporte; Tognoni; Rozenfeld (1989) conceituam Farmacovigilância como “a identificação e avaliação dos efeitos do uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos”.

Mais recentemente, a Organização Mundial da Saúde apresenta a Farmacovigilância como sendo a ciência e as atividades relativas a detecção, determinação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado a medicamentos. Ressalta, ainda, que a abrangência da Farmacovigilância deve ser ampliada para incluir a segurança de toda tecnologia relativa à saúde, incluindo medicamentos, vacinas, produtos do sangue, biotecnologia, fitoterápicos e a medicina tradicional.

A Farmacovigilância, também conhecida como “ensaios pós-comercialização” ou “Fase IV”, tem como um de seus principais objetivos a detecção precoce de reações adversas, especialmente as desconhecidas. Como comentado anteriormente, os ensaios clínicos pré-comercialização apresentam várias limitações, dificultando a detecção de reações adversas, especialmente aquelas consideradas raras.⁵

⁴Todó conhecimento sobre um novo medicamento lançado no mercado é obtido por meio de estudos pré-comercialização. Os primeiros estudos, denominados pré-clínicos, referem-se à avaliação da toxicidade e dos efeitos da nova molécula em animais de experimentação. Caso não se observem efeitos tóxicos, são realizados estudos em humanos, os ensaios clínicos. Na Fase I é verificada a tolerabilidade na espécie humana e são observados aspectos relativos à farmacocinética e farmacodinâmica; são realizados geralmente em voluntários sãos. Na Fase II estabelece-se a margem de dose; realiza-se em voluntários sãos ou pacientes. Na Fase III, aplicada a pacientes, é estabelecida a eficácia do novo medicamento e são identificados e quantificados os efeitos indesejados mais freqüentes.

⁵Reações adversas raras são reações cuja freqüência seja de 1 em 1.000 a 1 em 10.000 pacientes expostos (FIGUERAS et al., 2002). Por exemplo, para detectar um evento adverso que ocorre na população com a freqüência de 1:50.000 indivíduos, com um grau de 90% de segurança, seria necessário acompanhar pelo menos 250 mil pessoas no ensaio clínico.

Após o registro dos produtos farmacêuticos, toda e qualquer informação sobre sua segurança deve ser monitorada pelas autoridades sanitárias e pelas indústrias farmacêuticas. Problemas comuns podem ser resolvidos pela adaptação de informações (por exemplo, incluindo na bula os novos efeitos adversos, advertências ou alterações de indicação). Também podem ser necessárias ações restritivas, como limitação de uso e venda, a retirada do produto do mercado ou a suspensão de sua comercialização.

A monitorização da segurança não deve ser destinada exclusivamente aos novos medicamentos ou às novidades terapêuticas. Ela tem um papel importante na introdução dos medicamentos genéricos⁶ e na revisão do perfil de segurança de antigos medicamentos já disponíveis.

Segundo a Organização Pan-americana de Saúde (2002a), Farmacovigilância é também um instrumento importante para a Atenção Farmacêutica⁷ na medida em que provê informações sobre medicamentos, permitindo uma melhor avaliação da relação risco/benefício de um medicamento, otimizando os resultados da terapêutica.

Estudos de Farmacovigilância⁸

SISTEMAS DE NOTIFICAÇÃO VOLUNTÁRIA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Um dos principais métodos para obtenção de informações acerca de reações adversas a medicamentos (RAM) é a notificação voluntária ou espontânea realizada por profissionais de saúde. Os notificadores preenchem uma ficha com um mínimo de informações que podem sinalizar possíveis relações entre o uso do medicamento e o desenvolvimento de reações adversas. As hipóteses daí geradas podem sugerir um seguimento mais intensivo ou o início de estudos epidemiológicos que permitam estabelecer o risco de RAM associado àquele uso.

Figueras et al. (2002) apresentam outras utilidades das notificações espontâneas de RAM, como a identificação de reações previamente desconhecidas e inesperadas; a caracterização de síndromes iatrogênicas decorrentes do uso de medicamentos a partir de dados sobre o paciente (idade, sexo, indicação do tratamento), sobre o fármaco (dose, tempo de uso) e sobre a reação (características clínicas, duração, evolução) e identificação de subgrupos de pacientes mais suscetíveis; a comparação de toxicidade entre fármacos de um mesmo grupo terapêutico e a monitorização contínua das reações adversas de um medicamento quando é lançado no mercado.

⁶Medicamentos genéricos são aqueles que, ao expirar a patente de marca de um produto, são comercializados sem nome de marca, de acordo com a denominação oficial. No Brasil, são as Denominações Comuns Brasileiras ou DCB (BRASIL, 1998). Maiores detalhes sobre a definição e os ensaios requeridos para o registro desses medicamentos, pela autoridade sanitária competente, estão descritos no Capítulo 3.

⁷Atenção Farmacêutica é "um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando a uma farmacoterapia racional e à obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde" (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2002b).

⁸Ver também Capítulo 5 deste livro.

Outra fonte de informação sobre RAM é a própria indústria farmacêutica, que deve notificar às autoridades sanitárias os problemas relativos aos medicamentos que produz.⁹ Ou, ainda, a informação pode ser gerada pela busca ativa de RAM. Neste caso, pode-se fazer um seguimento para identificar reações adversas causadas por determinados fármacos ou acompanhar categorias de usuários mais suscetíveis. Trata-se de um mecanismo útil, por exemplo, quando se deseja intensificar a detecção de um sinal¹⁰ ou gerar um alerta a partir de notificações espontâneas, tanto em hospitais como na comunidade. A busca ativa pode ser feita por médicos, enfermeiros, farmacêuticos ou alunos de cursos de pós-graduação de áreas de saúde. Os dados que se buscam podem ser obtidos diretamente com o paciente, com o médico ou nos prontuários.

Uma das principais limitações da notificação espontânea é a subnotificação. Algumas possíveis causas para a subnotificação seriam o medo do prescritor de ser processado pelo paciente, a culpa por ter prescrito um medicamento que causou uma RAM, além da apatia ou falta de interesse ou tempo para notificar (FIGUERAS et al., 2002). Em hospitais, nota-se subnotificação mesmo quando as RAM são reconhecidas, dificultando, principalmente, o conhecimento precoce de um efeito raro ou mesmo a criação de uma cultura da notificação pelos profissionais de saúde. Outra limitação importante do método é a impossibilidade de calcular a incidência das RAM e seus riscos porque geralmente faltam os dados sobre o tamanho da população exposta ao medicamento.

RELATO DE CASO

Usualmente o relato de caso é o resultado de uma observação clínica. Em geral refere-se a eventos raros e extraordinários ou, ainda, àqueles que tenham início imediatamente após o começo da terapia. São úteis para levantar hipóteses sobre o efeito de medicamentos, especialmente se há numerosos relatos ligando exposições raras a eventos raros ou episódios repetidos de um evento após a reexposição a um medicamento. Entretanto, na maioria das vezes, os relatos de caso são insuficientes para documentar associações ou estabelecer causalidade porque não apresentam grupo-controle que permita comparações. Esta ausência impede que se façam comparações e se avalie o risco¹¹ da utilização do medicamento.

Apesar das limitações, freqüentemente o relato de caso tem servido como a única fonte de informação relativa às reações adversas sérias. Dessa forma, eles podem levar a restrições na comercialização ou à retirada do medicamento do mercado e têm desempenhado o importante papel de levantar uma suspeita que deve ser posteriormente confirmada utilizando outros métodos.

SÉRIES DE CASOS

Uma série de casos é a descrição de um número de pacientes que apresentam a mesma exposição, doença ou efeitos inesperados relativos ao uso do medicamento. O relato de um

⁹No Estado de São Paulo, os laboratórios farmacêuticos devem encaminhar mensalmente ao Centro de Vigilância Sanitária relatórios das notificações dos eventos adversos recebidos (SÃO PAULO, 1999).

¹⁰Maiores detalhes no Capítulo 5 deste livro.

¹¹Neste trabalho, entenda-se como *risco* a probabilidade de ocorrência de uma RAM.

único caso de RAM pode indicar uma reação individual e/ou um fenômeno extremamente raro. Entretanto, uma série de casos evidencia que um resultado, ainda que raro, está se repetindo.

Como nos relatos de caso, nesse tipo de estudo também não existe um grupo controle que permita comparações. Em populações definidas, ela pode ser útil para quantificar a incidência ou a prevalência de um efeito inesperado relativo ao uso de um medicamento, bem como para caracterizar os pacientes que exibem o dito efeito.

ANÁLISE DE SÉRIE TEMPORAL OU ESTUDOS ECOLÓGICOS

Neste tipo de ensaio, o efeito de um medicamento na ocorrência de um evento relativo a seu uso é comparado pelo menos duas vezes, antes e depois da introdução do medicamento no mercado ou antes e depois de sua retirada do mercado. O objetivo é avaliar se a disponibilidade do fármaco afeta, de alguma forma, a ocorrência de algum tipo de efeito. A unidade de investigação nesse tipo de estudo é um conjunto de indivíduos.

A associação observada entre o uso do medicamento e o grupo de indivíduos não representa necessariamente a associação que possa existir no nível individual. Além disso, a interpretação dos dados deve ser cuidadosa porque, além da exposição ao medicamento, outras exposições podem estar concorrendo para a ocorrência de um evento adverso.

Apesar dessas limitações, tais estudos são úteis no fornecimento de dados adicionais para a investigação de uma hipótese, e as fontes de dados estão previamente disponíveis na forma de estudos demográficos ou estatísticas vitais.¹²

ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS

Estudos clínicos controlados são geralmente planejados para determinar a eficácia de um novo medicamento, mas também podem detectar reações adversas. Nesse tipo de investigação, os indivíduos são distribuídos ao acaso em um grupo tratado com o fármaco estudado e um grupo controle que pode ser tratado com placebo ou com medidas tradicionais. A alocação aleatória tem o objetivo de formar grupos com características semelhantes. Com isso pretende-se distinguir o efeito do medicamento pesquisado de possíveis efeitos causados por outros fatores, como a evolução natural da doença ou a influência psicológica da própria administração do tratamento. São chamados de estudos "experimentais" porque é o pesquisador quem determina qual dos grupos receberá o fármaco pesquisado.

Estes estudos são realizados na fase pré-comercialização, e suas limitações já foram comentadas anteriormente.

ESTUDOS DE COORTES E CASO-CONTROLE

Devido às limitações dos ensaios pré-comercialização e dos relatos de casos, os estudos observacionais geralmente são a

melhor fonte de informação quantitativa sobre as RAM. São chamados de estudos observacionais porque as diferenças entre os grupos de estudo em relação ao agravo ou à exposição são observadas e analisadas e não criadas intencionalmente. Os participantes da pesquisa já estão segregados em grupos com base em alguma experiência ou exposição.

Assim como nos ensaios clínicos controlados, nesses estudos também se comparam dois ou mais grupos de pessoas. O princípio fundamental é que os grupos comparados tenham a mesma probabilidade de desenvolver o agravo independente da exposição ao medicamento. A probabilidade ou risco de desenvolver o agravo deve ser o mesmo para pessoas expostas ao medicamento estudado e para aquelas não expostas.

Nos estudos do tipo caso-controle parte-se do efeito para chegar às causas. É uma investigação na qual pessoas com uma dada reação adversa são comparadas com outras, sem esta condição, de modo a identificar, no passado, se estiveram expostas a um determinado medicamento que poderia explicar a ocorrência do agravo estudado.

Nos estudos de coortes parte-se da causa para observar os efeitos. Um grupo de pessoas que utiliza e outro que não utiliza determinado medicamento é seguido no tempo com o intuito de determinar quais de seus componentes desenvolvem reações adversas e se a exposição prévia ao medicamento está relacionada à ocorrência da doença.

Os dois tipos de estudo permitem estimar o risco da ocorrência de uma reação adversa associado ao uso de um medicamento. Em estudos de coortes, calcula-se o risco relativo. Nos estudos de caso-controle a medida da associação é dada pela *odds ratio*.¹³ Este último parâmetro, em geral, aproxima-se do valor do risco relativo. O risco relativo refere-se ao quociente da ocorrência de um agravo entre os indivíduos expostos ao medicamento pela ocorrência do agravo entre os indivíduos não expostos. O risco relativo é provavelmente o parâmetro epidemiológico utilizado com mais frequência; ele fornece uma medida do tamanho da associação.

Os estudos epidemiológicos que envolvem comparação entre grupos estão sujeitos a erros sistemáticos ou vieses que podem alterar os resultados e ocasionar associações de significado ou magnitude errôneas. Os principais tipos de vieses estão ligados à seleção dos pacientes, à obtenção de informação sobre a exposição ao medicamento e à presença de fatores que confundem os resultados obtidos.

Estudos de caso-controle são particularmente úteis para determinação de reações adversas raras, são relativamente baratos e requerem um período de tempo curto para sua realização. Entretanto, estão sujeitos aos vieses já comentados e, usualmente, não permitem o cálculo da taxa de incidência, pois não se conhece a população que esteve exposta àquele medicamento. Também os estudos de coortes estão sujeitos a restrições. Além dos vieses já citados, requerem o acompanhamento de um número elevado de indivíduos, costumam ser longos, dispendiosos e requerem organização complexa. Por outro lado, permitem medir a incidência e, portanto, o risco das RAM, além de serem convenientes para o estudo de ocorrência de RAM associadas às exposições raras.

¹² *Estatísticas vitais* são aquelas que, relativamente a um determinado grupo da população, fornecem o número e as características dos fatos ou eventos vitais que nele ocorrem. São considerados fatos ou eventos vitais: os nascimentos vivos, óbitos, óbitos ou perdas fetais, casamentos, divórcios, adoções, legitimações, reconhecimentos, anulações e separações, conforme Laurenti et al. (1985).

¹³ Para o cálculo do risco relativo e da *odds ratio*, incluindo exemplos da sua aplicação em farmacoepidemiologia, consultar Shapiro; Slone; Laporte, 1989 e Kaufman; Shapiro, 2000.

Causalidade em Farmacovigilância

O fato de se observar uma associação entre uma reação adversa e o uso prévio de um medicamento, seja em um estudo de coorte ou em um do tipo caso-controle, não implica automaticamente a existência de uma relação de causalidade. O termo associação tem o significado de relação estatística entre dois ou mais eventos. Causalidade ou relação de causa-efeito entre dois eventos significa que a presença de um deles contribui para a presença do outro.

Meyboom et al. (1997) apresentam sete critérios utilizados para atribuir causalidade em Farmacovigilância:

- **Força da associação:** refere-se à significância estatística, ou seja, ao valor do risco relativo ou da *odds ratio* e também ao número de casos de RAM relatados (em relação à exposição ao medicamento), ou seja, será mais consistente a provável causalidade quanto maior for esse número de casos;
- **Consistência dos dados:** os dados serão mais consistentes se apresentarem um mesmo padrão ou uma mesma característica e se não houver ou forem escassos os resultados em contrário;
- **Relação exposição-resposta:** refere-se a mudanças no efeito quando há mudanças na exposição. Por exemplo, há relação dose-resposta quando o aumento ou diminuição na exposição provoca o aumento ou a diminuição do efeito e quando a reação adversa sucede a exposição ao fármaco (relação temporal);
- **Plausibilidade biológica:** quando há mecanismos farmacológicos ou patológicos conhecidos que possam explicar a hipótese que está sendo testada;
- **Resultados experimentais:** quando há sinais presentes que evidenciem a associação entre o uso do fármaco e a reação adversa. Por exemplo, o reaparecimento dos sinais e sintomas quando da reexposição ao fármaco; a presença de anticorpos dependentes do medicamento; alta concentração do medicamento no sangue ou em tecidos ou a presença de metabólitos anormais;
- **Analogia:** quando a causalidade já houver sido determinada em experiências prévias com medicamentos análogos ou quando do surgimento de eventos conhecidos que são frequentemente induzidos por fármacos;
- **Natureza e qualidade dos dados:** este critério refere-se à característica da natureza e da objetividade do evento e também da precisão e validade da documentação.

Apesar da utilidade desses critérios em estabelecer uma relação causal entre a administração de um medicamento e uma RAM, nem sempre é possível avaliá-los. A validação é facilitada se o órgão-alvo da RAM é diferente do local da doença básica ou se o medicamento produz alterações morfológicas distintas ou marcadores. Em geral, não é o que acontece na prática. As dificuldades no diagnóstico de uma RAM podem advir de informação incompleta, do uso de vários medicamentos concomitantemente ("polifarmácia"), da ausência de critérios diagnósticos objetivos e da variabilidade da resposta clínica dos pacientes. Além desses fatores, citados por Gharaibeh; Greenberg; Waldman (1998), outros autores ressaltam a importância da avaliação clínica no diagnóstico diferencial de uma RAM.

Segundo Nunes (2000), embora não exista uma maneira segura de estabelecer uma relação de causalidade, a partir do final dos anos 1970 foram criados vários algoritmos. Algoritmos

são procedimentos esquemáticos que servem para orientar conclusões ou inferências. Para determinar causalidade entre o uso de um medicamento e uma reação adversa, os algoritmos são construídos como tabelas de decisão, em forma de questionário, tentando padronizar critérios de diferentes avaliadores. De acordo com a autora, as questões são formuladas de modo a determinar as relações temporais entre o efeito e a tomada do medicamento, as características clínicas, as explicações alternativas que possam ser consideradas para a etiologia daquele evento, entre outras possibilidades. Cada resposta recebe um valor numérico que dá a medida da probabilidade de o efeito ter sido causado pelo medicamento suspeito. O valor final classifica a relação de causalidade. Assim, segundo Edwards; Aronson (2000), a causalidade pode ser classificada como certa, provável, possível, improvável, condicional ou não classificada e, finalmente, inclassificável. No algoritmo de Naranjo, por sua vez, a causalidade é determinada como definida, provável, possível e duvidosa (FIGUERAS et al., 2002).

Nunes (2000) aponta como problemas do uso dos algoritmos a difícil reprodutibilidade do método, pois os critérios no preenchimento das questões podem variar para cada aplicador, uma vez que não há garantia de verdade nas respostas dadas para o preenchimento do algoritmo.

ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Os estudos de utilização de medicamentos (EUM) foram definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1977, como "*a comercialização, a distribuição, a prescrição e o uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes*" (LAPORTE; BAKSAAS; LUNDE, 1993, p. 5-22). São ferramentas valiosas para observar o uso de fármacos através do tempo, identificar problemas potenciais associados a seu uso e avaliar os efeitos de intervenções reguladoras e educativas. Focam-se nos fatores e eventos que influenciam a prescrição, a dispensação, a administração e o uso dos medicamentos.

Para Castro (2000), os EUM representam apoios decisivos na elaboração de políticas governamentais na área de saúde e compreendem diferentes temas de investigação relativos ao uso de medicamentos, como por exemplo:

- Como se desenvolve a terapêutica nas várias esferas da assistência; como se efetiva a demanda; quais são as possibilidades de ocorrência de abuso, mau uso, subutilização, uso incorreto de medicamentos e cumprimento de regimes terapêuticos;
- Como se faz a seleção, a procura e a distribuição dos medicamentos e quais fatores influem na sua utilização;
- Como se desenvolve o processo da prescrição;
- Estimativas de efetividade, segurança, razão de risco/benefício de dado medicamento e a prevalência de efeitos adversos (área temática limítrofe com a Farmacovigilância);
- Análises de preços e custos;
- Desenvolvimento e efetivação de programas educacionais e informativos para promover o uso racional dos medicamentos;¹⁴

¹⁴Uso racional de medicamentos é o processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade (BRASIL, 1998).

- Levantamentos e avaliação das políticas governamentais e institucionais relativas aos medicamentos.

Os EUM utilizam o instrumental da Epidemiologia descritiva e podem ser quantitativos ou qualitativos.

Estudos Quantitativos

Estudos quantitativos são aqueles cujo objetivo é quantificar o consumo de medicamentos de uma determinada região, permitindo a comparação com outras localidades ou em diferentes períodos. Os resultados desses estudos podem ser utilizados para estimar o uso de medicamentos por idade, sexo, classe social, morbidade e outras características e para identificar áreas onde ocorrem abuso ou subutilização. As informações também podem ser usadas como denominador para o cálculo de taxas de RAM notificadas; para monitorar o uso de classes terapêuticas específicas (por exemplo, hipnóticos e sedativos ou psicotrópicos); como marcadores para estimativas de prevalência de doenças (uso de fármacos antiparkinsonianos para doença de Parkinson); para o planejamento de importação, produção e distribuição e para estimar gastos.

Para estes estudos, Capellá (1993) sugere como fontes de informação:

- Dados de serviços de saúde:* são registros disponíveis em localidades onde a previdência social prevê o reembolso total dos medicamentos prescritos ou, ainda, dados de serviços hospitalares;
- Registros de vendas:* são dados obtidos da indústria ou de inquéritos em uma amostra de farmácias ou, ainda, de agências de coleta de informações destinadas à indústria (por exemplo, o Intercontinental Marketing Statistics – IMS).
- Dados de prescrições médicas:* são informações obtidas de serviços de saúde, ambulatoriais ou hospitalares. Pode-se empregar a cópia das prescrições que chegam às farmácias ou dados do prontuário médico.

Castro (2000) ressalta a importância da confiabilidade das fontes de dados disponíveis para os estudos quantitativos e chama a atenção para a limitação dos registros de venda como fonte de informações, caso se trabalhe com dados relativos a custos. A autora lembra que a comparação de consumo baseada em custos no mesmo país, em diferentes períodos, pode acarretar problemas caso haja alta inflação ou grande flutuação de preços. A comparação do número de unidades vendidas também apresenta limitações porque as apresentações dos medicamentos podem variar de acordo com o país. Ela destaca também o uso de prontuários médicos. Estes, embora de fácil acesso, devem ser evitados como fonte exclusiva de informação em estudos retrospectivos, dada a precariedade normalmente observada no seu preenchimento.

Estudos Qualitativos

Segundo Capellá (1993), a diferença entre os estudos quantitativos e os qualitativos é que estes últimos devem também envolver o conceito da adequação do uso do medicamento. Basicamente, as fontes de dados utilizadas são as mesmas dos estudos quantitativos, mas devem ser acrescidas informações seguras de eficácia e segurança. Podem-se citar como exemplo de estudos qualitativos:

- *Estudos de prescrição:* são aqueles em que se descrevem qualitativamente os hábitos de prescrição. Centram-se na adequação do uso, buscando cruzar informações pertinentes à indicação, à dose, ao curso e à extensão da terapêutica. São geralmente aplicados a toda uma instituição ou a setores específicos, na forma de intervenções contínuas, que propiciem diminuição de custos e incrementos na qualidade. Podem ser retrospectivos ou prospectivos. Enquanto nos primeiros analisa-se a forma como o fármaco vem sendo utilizado, nos últimos o objetivo é prevenir problemas relacionados à terapêutica que porventura venham a surgir. Nos estudos de prescrição é possível, por exemplo, analisar padrões de uso de medicamentos por características dos pacientes, tais como sexo, idade ou diagnóstico, e identificar e estudar os determinantes da prescrição, bem como as influências das informações particulares ou das campanhas publicitárias.
- *Estudos de adesão ao tratamento:* conforme Capellá (1993), vários estudos mostram que apenas parte dos pacientes segue o tratamento medicamentoso que lhes foi prescrito, mas poucos trabalhos apontam as causas que determinam esse comportamento. Entretanto, esse é um aspecto relevante dentro do estudo de uso de medicamentos porque o uso incorreto pode alterar os efeitos esperados de um fármaco, aumentar a probabilidade da ocorrência de RAM e desperdiçar recursos. Nesse sentido, é importante que se conheçam esses determinantes para que possa haver algum tipo de intervenção. Revisão recente de Romano-Lieber et al. (2002) mostrou que a intervenção do farmacêutico tem influência no uso de medicamentos pelo paciente idoso. Foi observado também que, de uma forma geral, essas intervenções apresentaram resultado positivo, inclusive com o aumento da adesão do paciente ao seu tratamento.

Outra forma de avaliar qualitativamente o uso de medicamentos é por meio de indicadores. Indicadores são medidas quantitativas e/ou qualitativas, empregadas em quaisquer aspectos da cadeia de assistência, para avaliar desempenhos, detectar problemas e orientar a condução de atividades consideradas chaves. A principal finalidade de sua aplicação é definir um número limitado de parâmetros que permitam descrever a situação de um país, região ou centro de saúde no que se refere ao uso de medicamentos.

A OMS sugeriu o uso de indicadores “selecionados do uso de medicamentos” como uma ferramenta para avaliar a repercussão da implantação de um programa de medicamentos essenciais ou de intervenções relacionadas. Os indicadores têm por objetivo quantificar, de maneira reprodutível, aspectos do comportamento de prestadores de assistência sanitária em centros de saúde. Eles são úteis para descrever práticas terapêuticas em vigor, comparar o funcionamento de determinados serviços ou prestadores, avaliar periodicamente as práticas de uso de determinados medicamentos e avaliar os efeitos de uma intervenção (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1993).

Os indicadores se distribuem em três grupos:

1. Indicadores de prescrição
 - a. Número médio de medicamentos por consulta;
 - b. Porcentagem de medicamentos prescritos pelo nome genérico;
 - c. Porcentagem de consultas em que se prescreve um anti-biótico;

- d. Porcentagem de consultas em que se prescreve um medicamento injetável;
 - e. Porcentagem de medicamentos prescritos que figuram na Lista de Medicamentos Padronizados no serviço de saúde.
2. Indicadores de assistência ao paciente
 - a. Tempo médio de consulta;
 - b. Tempo médio de dispensação;
 - c. Porcentagem de medicamentos dispensados;
 - d. Porcentagem de medicamentos corretamente etiquetados;
 - e. Porcentagem de pacientes que conhecem a dose correta.
 3. Indicadores sobre o serviço
 - a. Disponibilidade de cópias da Lista de Medicamentos Padronizados;
 - b. Disponibilidade de medicamentos-chave.

Estes indicadores foram aplicados em vários países da África e Ásia. Simões (2000) apresenta uma síntese de indicadores de prescrição médica em algumas cidades dos Estados de São Paulo, Ceará e Mato Grosso do Sul. Além desses, destacam-se, em nosso meio, os trabalhos de Santos (1999) e Carmo (2002), que utilizaram os indicadores para avaliar o uso de medicamentos nos sistemas de saúde de Ribeirão Preto e Piracicaba, em São Paulo, respectivamente.

CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Um sistema internacional único de classificação dos medicamentos é essencial não só para comparações internacionais de consumo, mas também no seguimento do padrão nacional de consumo, na análise das mudanças deste ao longo do tempo em um país determinado, na Farmacovigilância e quando se requer informação sistemática sobre os medicamentos e seu uso.

Classificação pelo Sistema Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC)

Na década de 1970 foi criado o sistema Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) de classificação de fármacos, baseado em um sistema já em uso pela European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA), e que foi adotado pelo Drug Utilization Research Group (DURG) da OMS para ser utilizado em estudos de utilização de medicamentos.

A classificação tem início no primeiro nível, relativo ao possível sítio ou sistema de ação do fármaco. São 14 os grupos anatómicos principais listados: trato alimentar e metabolismo; sangue e órgãos hematopoéticos; sistema cardiovascular; dermatológicos; sistema genitourinário e hormônios sexuais; hormônios sistêmicos (excluindo os sexuais); antiinfeciosos gerais para uso sistêmico; agentes antineoplásicos e imunomoduladores; sistema músculo-esquelético; sistema nervoso central; antiparasitários; sistema respiratório; órgãos dos sentidos e outros sistemas. Há dois níveis seguintes a este primeiro, relacionados à ação terapêutica e ao nome genérico do fármaco.¹⁵

¹⁵Para maiores detalhes sobre a classificação ATC, inclusive exemplos, consultar Castro (2000).

Dose Diária Definida (DDD)

A unidade de medida chamada DDD (*Defined Daily Dose*, ou Dose Diária Definida) também é adotada pelo DURG para estudos de utilização de medicamentos.¹⁶ Para a alocação de DDD, o fármaco deve ser previamente classificado pela ATC.

Segundo Castro (2000), a DDD é definida como a dose média de manutenção diária para determinado fármaco na sua indicação principal em adultos (a referência de peso é de 70 kg) e destaca algumas considerações:

- A dose terapêutica é considerada, salvo nos casos em que a principal indicação seja profilática, quando será listada;
- A mesma DDD é dada em casos de diferentes vias de administração, a não ser que a biodisponibilidade seja comprovada e substancialmente diferente;
- DDD diferentes serão assinaladas a distintos estereoisômeros;
- A DDD para determinada substância em preparação simples deverá ser a mesma para a substância em preparação associada;
- Em preparações associadas, a DDD dependerá do componente mais importante ou daqueles que determinam conjuntamente a ação terapêutica;
- Preparações associadas em doses fixas são consideradas caso a caso, de acordo com a classificação ATC;
- As DDD de preparações de liberação controlada e de administração intermitente são consideradas dividindo-se a dose total administrada no período pelo número de dias de tratamento;
- Algumas preparações não têm DDD listada, como as de uso tópico, soluções intravenosas, soros, vacinas e extratos de alérgenos, antineoplásicos, anestésicos gerais e locais e contrastes radiológicos. Para preparações simples, as DDD são expressas em quantidade de ingrediente ativo;
- Mesmo preparações para uso pediátrico serão expressas como DDD de adulto;
- O estabelecimento de uma DDD para determinado fármaco independe da duração do tratamento;
- A DDD não é uma dose recomendada, mas uma unidade de medida que permite comparação entre resultados.

Os cálculos de DDD foram posteriormente adaptados para uso hospitalar com a determinação de medidas denominadas DDD/leito-dia e DDD/100 leitos-dia. Os resultados expressos desta forma fornecem uma estimativa do consumo de dado medicamento em determinado período, bem como sugere a probabilidade de uso de determinado fármaco por um paciente.

Outra unidade de medida é a PDD, ou *Prescribed Daily Dose* (Dose Diária Prescrita), para contornar a distância entre a dose realmente prescrita na prática clínica diária e a DDD. A PDD pode variar, tanto de acordo com indicação/patologias quanto em tradições terapêuticas. Esta unidade é estabelecida por meio do levantamento de prescrições médicas, entrevistas com pacientes ou registros de farmácias. Particularidades como idade, sexo e tipo de terapêutica devem ser investigadas paralelamente.

¹⁶O cálculo da DDD pode ser consultado em Castro (2000) e no Capítulo 28 deste livro.

Classificação Segundo o Valor Terapêutico dos Medicamentos

Arnau; Laporte (1989) sugerem uma classificação qualitativa dos medicamentos segundo seu valor terapêutico. Dessa forma, um medicamento pode ter um "valor elevado", uma vez que sua eficácia tenha sido demonstrada em ensaios clínicos controlados ou cujo uso está justificado em indicações definidas devido ao fato de possuírem efeitos imediatos e óbvios. O valor pode ser considerado "relativo" se as especialidades farmacêuticas forem irracionais do ponto de vista farmacológico e terapêutico, por conterem, além de um princípio ativo de valor elevado, uma ou mais entidades químicas com eficácia terapêutica duvidosa. Um medicamento também pode ter um valor "duvidoso ou nulo" se a eficácia não tiver sido demonstrada convincentemente em ensaios clínicos controlados e para os quais não se tenham descrito efeitos indesejáveis graves ou freqüentes. Por fim, são considerados de valor "inaceitável" os medicamentos que, devido à sua composição, apresentam uma relação risco/benefício claramente desfavorável em todas as circunstâncias.

Esse tipo de classificação pode auxiliar os estudos de uso de medicamentos na avaliação da conveniência da prescrição, bem como nos estudos que se proponham a estabelecer determinantes de não-adesão.

CONCLUSÕES/PERSPECTIVAS

A saúde da população depende de vários fatores, entre os quais o acesso a medicamentos seguros e de qualidade. Neste sentido, a Farmacoepidemiologia é uma ferramenta importante, enquanto instrumento de avaliação dos riscos e benefícios proporcionados pelo uso daqueles insumos. É, também, um instrumento importante na política de medicamentos, ao avaliar como os fármacos estão sendo utilizados no sistema de saúde, permitindo otimizar essa utilização.

O Brasil carece de estudos farmacoepidemiológicos. São poucos, em nosso meio, os estudos que descrevem a forma de utilização de medicamentos e os fatores que a determinam. Há necessidade de se conhecerem as diferenças regionais no uso dos medicamentos, bem como os determinantes da utilização de fármacos por diferentes grupos de usuários, ou, ainda, a maneira como esses diferentes fármacos são prescritos e utilizados pelos pacientes. O conhecimento desses fatores é fundamental para o planejamento de medidas de intervenção. A compreensão de que pode haver riscos ao paciente derivados de prescrição ou de uso inapropriado de medicamentos também contribui para sensibilizar tanto o usuário como o prescritor quanto a uma melhor utilização desse recurso terapêutico.

A Farmacoepidemiologia também tem emprego importante nos estudos de qualidade de vida e nos estudos farmacoeconômicos, os quais permitem avaliar a eficácia dos diferentes medicamentos e das diferentes possibilidades de tratamento farmacoterapêutico. Há, portanto, uma vasta gama de aplicações ainda pouco exploradas do instrumental farmacoepidemiológico, capaz de contribuir para a melhor qualidade de vida das populações à medida que permite promover o uso mais racional e seguro dos medicamentos.

AVALIE SEUS CONHECIMENTOS

1. Qual o objetivo dos estudos farmacoepidemiológicos?
2. Quais as limitações das notificações voluntárias de reações adversas a medicamentos (RAM)?
3. Quais as vantagens das notificações voluntárias de reações adversas a medicamentos (RAM)?
4. Qual a vantagem dos ensaios clínicos controlados e dos estudos observacionais em relação aos demais estudos realizados em Farmacovigilância?
5. Quais as principais limitações dos estudos observacionais em Farmacovigilância?
6. Cite as principais dificuldades para se estabelecer uma relação de causa e efeito entre uma reação adversa a medicamento (RAM) e seu uso.
7. Quais as fontes de dados que podem ser utilizadas em estudos de uso de medicamentos? Que cuidados devem-se ter em relação a seu uso?
8. De que forma os estudos qualitativos do uso de medicamentos podem contribuir para seu uso racional?
9. Como os indicadores de uso de medicamentos podem colaborar com o sistema de saúde?

REFERÊNCIAS

- ARNAU, J.P.; LAPORTE, J.-R. Promoção do uso racional dos medicamentos e preparação de guias farmacológicos. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. (Ed.). **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: HUCITEC; Rio de Janeiro: ABRASCO; 1989. cap. 3, p. 57-74.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Seção 1, p. 18-22.
- CAPELLÁ, D. Descriptive tools and analysis. In: DUKES, M.N.G. (Ed.). **Drug utilization studies: methods and uses**. Copenhagen: WHO Regional Publications, 1993. cap. 4, p. 55-78 (European Series, n. 45).
- CARMO, T.A. **Perfil de utilização de medicamentos na gestão: um estudo farmacoepidemiológico no Município de Piracicaba**. 2002. 115 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
- CASTRO, C.G.S.O. Uma nova disciplina: a farmacoepidemiologia. In: **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2000. cap. 1, p. 15-25.
- EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. **Lancet**, London, v. 356, n. 9237, p. 1255-1259, 2000.
- FIGUERAS, A. et al. **Farmacovigilância: ação na reação**. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde, Centro de Vigilância Sanitária, 2002. 151p.
- GHARAIBEH, M.N.; GREENBERG, H.E.; WALDMAN, A.S. Adverse drug reactions: a review. **Drug Inf. J.**, Philadelphia, v. 32, p. 323-338, 1998.
- KAUFMAN, D.W.; SHAPIRO, S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. **Lancet**, London, v. 356, n. 9238, p. 1339-1343, 2000.
- LAURENTI, R. et al. **Estatísticas de saúde**. São Paulo: EPU/EDUSP, 1985. 186 p.
- 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. cap. 1, p. 5-22 (European Series, n. 45).

- LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. eds. **Epidemiologia do medicamento**: princípios gerais. São Paulo; HUCITEC, Rio de Janeiro: ABRASCO, 1989.
- MEYBOOM, R.H.B. et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. **Drug Saf.**, Auckland, v. 16, n. 6, p. 355-365, 1997.
- NUNES, A.M.C. Conceitos básicos de farmacovigilância. In: CASTRO, L.L.C. (Org.). **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. São Paulo, Grupuram, 2000 cap. 5, p. 106-126.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: relatório 2001-2002**. Brasília, DF, 2002a. 46 p.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica**: proposta. Brasília, 2002b. 23 p.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Como investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud**: indicadores seleccionados del uso de medicamentos. Geneva, 1993. 97 p.
- PORTA, M.S.; HARTZEMA, A.G.; TILSON, H.H. The contribution of epidemiology to the study of drug uses and effects. In: HARTZEMA, A.G.; PORTA, M.S.; TILSON, H.H. (Ed.). **Pharmacoepidemiology**: an introduction. 3rd ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1998. cap. 1, p. 1-28.
- ROMANO-LIEBER, N.S. et al. Revisão dos estudos de intervenção do farmacêutico no uso dos medicamentos por pacientes idosos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 1499-1507, 2002.
- ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, p. 237-263, 1998.
- SANTOS, V. **Indicadores selecionados do uso de medicamentos – OMS, no município de Ribeirão Preto**. 1999. 106 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.
- SÃO PAULO (Estado). Secretaria da Saúde. **Resolução SS-33** de 01 de março de 1999. Aprova o modelo da Ficha de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos e dá providências correlatas. São Paulo, 1999.
- SHAPIRO, S.; SLONE, D.; LAPORTE, J.R. A estratégia de casos e controles em farmacovigilância. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. (Eds.). **Epidemiologia do medicamento**: princípios gerais. São Paulo; HUCITEC, Rio de Janeiro: ABRASCO, 1989. cap. 12, p. 207-223.
- SIMÕES, M.J.S. Estudos de utilização de medicamentos. In: CASTRO, L.L.C. (Org.). **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. São Paulo: GRUPURAM, 2000. cap. 6, p. 126-169.
- STROM, B.L. What is pharmacoepidemiology? In: _____. **Pharmacoepidemiology**. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 1994. cap. 1, p. 3-13.
- TOGNONI, G.; LAPORTE, J.R. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. (Ed.). **Epidemiologia do medicamento**: princípios gerais. São Paulo: HUCITEC; Rio de Janeiro: ABRASCO, 1989. cap. 2, p. 43-56.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International drug monitoring**: the role of national centers. Geneva, 1972 (WHO Technical Report Series, n. 498).

BIBLIORARIA RECOMENDADA

- CAPELLÁ, 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; Rio de Janeiro: ABRASCO; 1989. cap. 5, p. 95-113.
- CARNÉ, X.; LA VECCHIA, C. O papel dos estudos de coorte na análise dos efeitos indesejáveis. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. (Ed.). **Epidemiologia do medicamento**: princípios gerais. São Paulo: HUCITEC; Rio de Janeiro: ABRASCO; 1989. cap. 11, p. 195-206.
- CASTRO, L.L.C.; CYMROT, R. Estudos observacionais analíticos em farmacoepidemiologia. In: CASTRO, L.L.C. (Org.). **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. São Paulo: GRUPURAM, 2000 cap. 4, p. 69-105.
- EDLAVITCH, S.A. Pharmacoepidemiology study methodologies. In: HARTZEMA, A.G.; PORTA, M.S.; TILSON, H.H. (Ed.). **Pharmacoepidemiology**: an introduction. 3rd ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1998. cap. 4, p. 69-114.
- KARCH, F.E.; LASAGNA, L. Adverse drug reactions: a critical review. **JAMA**, Chicago, v. 234, n. 12, p. 1236-1241, 1975.
- LEE, D.; BERGMAN, U. Studies of drug utilization. In: STROM, B.L. (Ed.). **Pharmacoepidemiology**. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 1994. cap. 27, p. 379-393.
- PEREIRA, M.G. **Epidemiologia**: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 596 p.
- SPITZER, W.O. Drug as determinants of health and disease in the population. An orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. **J. Clin. Epidemiol.** Oxford, v. 44, n. 8, p. 823-830, 1991.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The importance of pharmacovigilance**: safety monitoring of medicinal products. Geneva, 2002. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/library/qsm/ip_booklet.pdf>. Acesso em 17 fev. 2005.