

# FARMACOVIGILÂNCIA: conceitos, objectivos e métodos

RUI C. SUSANO, L. LABORINHO FIALHO, J. FDEZ. B. DE QUIRÓS

A.R.S. de Leiria. Portugal. Serviço de Medicina II. Hospital Central de Astúrias. Faculdade de Medicina de Oviedo. Espanha.

## RESUMO

As reacções adversas medicamentosas, pela sua frequência e morbilidade, constituem hoje um importante problema na prática clínica, ainda que nem sempre seja possível estabelecer a relação causal definitiva entre o fármaco e o quadro clínico-laboratorial. Tal facto deve-se não só à variabilidade da sua forma de apresentação e às dificuldades inerentes à metodologia usada, mas também ao facto de a maioria dos clínicos não estarem sensibilizados para tão importante tema. Neste trabalho fazemos uma breve revisão sobre farmacovigilância, conceitos básicos, objectivos, metodologia mais importante, e a sua situação actual nos países comunitários.

## SUMMARY

Drug surveillance program: concepts, objectives and methods.

Adverse reactions to drugs, by their frequency and morbidity, constitute a very important problem in clinical practice today. However, it is not always possible to establish the definitive causal relationship between the drug and the clinico-laboratory situation. This is not only due to the variability of these findings and the inherent difficulties of the methodology used, but also the fact that most doctors show little sensitivity to such an important subject. In this paper we present a short review of the drug surveillance programme: basic concepts, objectives and the most important methodology, as well as the current situation in the EEC countries.

*Primum Non Nocere...*

## INTRODUÇÃO

Nos países mais industrializados assistimos hoje a uma verdadeira *nova epidemia* causada pela própria assistência médica e da qual nem sempre somos conscientes. Portugal é um meio onde um elevado número de fármacos se encontra comercializado mercê de uma política bastante permissiva. Curiosamente, alguns deles nem sequer estão legalizados nos países de origem onde os sistemas de controlo sobre os seus efeitos adversos estão melhor desenvolvidos. Outros resultam da combinação de dois ou mais princípios activos já comercializados e, como associação, nem sequer foram estudados em ensaios clínicos controlados. A constante introdução de *novos* produtos farmacêuticos, apoiada num potente sistema de marketing e a *tentação* do médico à mudança no receituário habitual como forma de *atualização*, muitas vezes injustificada, têm como consequência a não aquisição de uma sólida experiência pessoal e o risco inerente ao uso de fármacos mais recentes e que, logicamente, possuem menos provas de segurança estabelecidas. A iatrogenia, quando existe, passa inadvertida porque os clínicos ou não estão sensibilizados para reconhecê-la, já que muitas vezes simula a própria patologia de base, ou não é notificada porque o sistema não incentiva esta prática.

Se é certo que antes da comercialização os medicamentos são sujeitos a uma série de estudos protocolizados com o fim de determinar o seu perfil fármaco-toxicológico, esse perfil, por condicionalismos intrínsecos à metodologia e ao reduzido tempo despendido, não pode obter-se na sua totalidade. Por este motivo, é necessário submetê-los a uma vigilância constante com o fim de conhecer, de forma mais precisa, as complicações iatrogénicas durante toda a fase de comercialização. Esta vigilância é uma tarefa de todos os técnicos de saúde e em especial dos médicos de família, já que estes são os responsáveis por 80% de todas as prescrições<sup>1,2</sup>. No nosso país, segundo um estudo divulgado pelo Ministério da Saúde<sup>3</sup>, cerca de nove em cada dez consultas são realizadas na área de cuidados de saúde primária e, considerando que mais de dois terços dos doentes consultados são posteriormente medicados<sup>4</sup>, facilmente se compreende como os médicos

de clínica geral sejam os alvos preferidos da indústria farmacêutica.

Com o propósito de sensibilizar e informar os técnicos de saúde, especialmente os médicos de família, nos propoemos rever neste trabalho alguns aspectos fundamentais sobre a farmacovigilância.

## CONCEITO DE REACÇÃO ADVERSA MEDICAMENTOSA

Por iatrogenia considera-se toda a reacção adversa medicamentosa não desejada e causada indirectamente pelo médico de forma não intencional<sup>5</sup>. O conceito de reacção adversa é variável. A O.M.S. entende por reacção adversa medicamentosa (RAM) o (...) *efeito prejudicial e indesejado que aparece com as doses utilizadas no Homem para a profilaxia, diagnóstico ou terapêutica* (...)<sup>6</sup>. Devem excluir-se desta definição todos os erros posológicos e/ou o não cumprimento das normas de prescrição, motivos que podem levar à não obtenção do efeito terapêutico<sup>7</sup>. Outras definições são no entanto menos restritas e incluem a intoxicação voluntária e as complicações das intervenções cirúrgicas. Este conceito deverá também diferenciar-se da noção de evento espontâneo ou acontecimento e que se entende por qualquer ocorrência registada durante todo o período de tempo de exposição a um fármaco, mas que pode não ter qualquer relação com o mesmo<sup>8</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO DAS RAMs

São várias as formas possíveis de classificação das RAMs e das quais citaremos apenas as que nos parecem mais usadas nos estudos de farmacovigilância<sup>7-9,14</sup>.

A classificação farmacológica de Rawlins e Thompson [citado em 8] divide-as em:

- Tipo A (*Augmented*), ou de tipo I, onde se incluem os efeitos relacionados com a libertação, absorção, distribuição ou eliminação do fármaco, bem como os efeitos colaterais, quer sejam os resultantes da multiplicidade das acções farmacológicas directas não desejadas, quer sejam os efeitos secundários que ocorrem como resultado indirecto da sua acção primária. São em regra reacções comuns, conhecidas, mais previsíveis e dependentes da

dose. Na maioria dos casos são descobertas na fase pré-comercial e normalmente revestem-se de pouca gravidade.

- Tipo B (*Bizarre*), ou de tipo II, onde se incluem as reacções alérgicas e as idiosincrásicas.

As primeiras subdividem-se, segundo Gell e Coombs [citado em 8], em: Tipo I, por hipersensibilidade imediata, Tipo II, por citotoxicidade, Tipo III, por imunocomplexos, e Tipo IV, por hipersensibilidade retardada. As reacções idiosincrásicas têm, por sua vez, um mecanismo pouco claro e muitas vezes podem relacionar-se com factores genéticos. As reacções de Tipo B são mais raras, imprevisíveis, sem relação directa com as acções farmacológicas, não dose-dependentes, são pouco frequentes e relacionam-se com a variabilidade biológica de cada indivíduo. Normalmente observam-se na fase pós-comercial, são mais graves e possuem um maior índice de mortalidade.

Segundo a gravidade podem classificar-se, segundo Schimmel [citado em 8], em:

- Graves, se fazem perigar a vida do paciente.

- Moderadas, se obrigam a mudanças terapêuticas ou à administração de terapia específica, como anti-histamínicos, antídotos, etc.

- Menores, quando não se cumprem os requisitos anteriores.

Segundo a probabilidade de ocorrência podem ser-lhes atribuídos valores de probabilidade ou serem classificadas apenas qualitativamente; neste caso por exemplo, e segundo Karsh [citado em 8] podem ser:

- Definidas, quando aparecem com uma sequência temporal definida depois da administração do fármaco, são perfeitamente explicáveis e mantêm uma relação com determinados níveis séricos, desaparecem com a suspensão e reaparecem com a reintrodução do medicamento e manifestam-se por um padrão esperado para o fármaco em causa.

- Prováveis, quando aparecem com uma sequência temporal definida depois da administração do fármaco, mas não são perfeitamente explicáveis pelo estado clínico do paciente, ainda que se manifestem por um quadro previsível para o fármaco em causa.

- Possíveis, quando aparecem com uma sequência temporal definida, podendo ter sido causadas pelo estado clínico do doente ou por qualquer outra medicação.

- Condicionais, quando aparecem com uma sequência temporal definida e ainda que tenha uma explicação lógica apresentam-se com um padrão atípico, pelo que a sua definição ficará condicionada por nova informação que permita outra reclassificação.

- Duvidosas, se não cumprem nenhum dos critérios prévios.

## FREQUÊNCIA DAS RAMs

É sempre difícil conhecer a frequência real com que se produzem as RAMs. Sabemos, no entanto, que certos fármacos acabam por sofrer uma importante redução no seu espectro de aplicação, ou são inclusivamente retirados do mercado já depois da sua comercialização, devido ao aparecimento de graves efeitos indesejáveis que, pela sua relativa baixa incidência, não foram detectados na fase pré-comercial nem no período de pós-legalização. É, para citar algum exemplo o caso do suprofen, um anti-inflamatório capaz de causar o conhecido flank pain syndrome<sup>15</sup>.

Nos Estados Unidos da América (E.U.A.) entre 30.000 e 140.000 mortes anuais poderiam ser devidas a RAMs<sup>16</sup>. Segundo um estudo realizado em Inglaterra 17, 50% das aplásias são de etiologia medicamentosa, enquanto que a iatrogenia por analgésicos é responsável por 5 a 20% dos casos de insuficiência renal crónica e de 5 a 30% de todos os pacientes incluídos em programas de diálise crónica ou de transplante renal. Num relatório divulgado pelo Ministério de Sanidade e Consumo de Espanha<sup>18</sup>, concluiu-se que cerca de 20 a 40% das hemorragias gastrointestinais altas, com uma incidência estimada em 20:100.000 habitantes/ano e mortalidade global de 10%, seriam de origem iatrogénica, enquanto que mais de 80% das agranulocitoses, com uma incidência estimada em 5:1.000.000/habitantes/ano e

mortalidade de 5%, e depois de excluídas a terapia citostática ou a radioterápica, foram também causadas por medicamentos.

Estima-se que a nível de atenção primária as RAMs são a causa de 2,6% de todas as consultas<sup>19</sup>, cifra que varia entre 1 e 6% dos doentes atendidos nos serviços de urgência hospitalar<sup>7,20-23</sup>. Nestes últimos, a necessidade de internamento ocorre entre 10 e 20% e a taxa de mortalidade parece variar entre 0 e 4%<sup>7,24-27</sup>. Nos doentes hospitalizados esta incidência pode oscilar entre 6 e 36,4%, com uma taxa de mortalidade que pode alcançar valores mais elevados<sup>7,11,20,28-30</sup>. Felizmente, mais de 80% das reacções verificadas são leves ou moderadas<sup>27,31,32</sup>.

Contudo, todos estes números variam bastante. Tal facto está em relação com o tipo de população, o critério de RAM e o método de estudo. A incidência de RAMs assume valores mais baixos nos serviços de cirurgia, psiquiatria, ginecologia, obstetrícia e pediatria<sup>7</sup>. Em França, por exemplo, duas publicações referem cifras de 1,1 e 1,8%<sup>22,23</sup> enquanto que nos E.U.A. estas chegam aos 5,5%, quando são incluídas nas RAMs as complicações das intervenções cirúrgicas e/ou a autoagressão medicamentosa<sup>34</sup>, podendo só a incidência desta última variar entre 0,2 e 2,4%. Realmente, quando se alarga este conceito e nos referimos à patologia iatrogénica em geral, isto é, todas as complicações diagnósticas e terapêuticas, incluindo as não medicamentosas, as cifras são mais elevadas. A sua incidência extra-hospitalar é de 8,9% e a incidência intra-hospitalar situa-se entre 20 e 36% com uma mortalidade global que ascende a 5,4 ou 6,5%<sup>35-37</sup>. A sondagem vesical, os cateterismos, as intervenções cirúrgicas e a administração parenteral de fármacos representam cerca de metade das causas todo este tipo de patologia em geral<sup>35,37</sup>. Apesar das dificuldades inerentes a todos estes estudos, calculou-se entre 17 e 32% a cifra de RAMs que poderiam ser evitadas<sup>7,20,26,38,39</sup>.

Os efeitos secundários, a intolerância e as interacções medicamentosas são as reacções mais observadas<sup>40</sup>. As manifestações digestivas, cardiovasculares e as endócrino-metabólicas são as que se revestem de maior gravidade, sendo a hemorragia digestiva e a depressão medular as principais causas agudas de morte<sup>20</sup>. As reacções alérgicas são mais frequentes nos grupos etários mais jovens e, neles, ocorrem entre 17,6 e 45,7% dos casos<sup>20,23,24,31</sup>. Os anti-coagulantes, os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), os antibióticos, os fármacos para terapêutica cardiovascular e hormonal, os psicotrópicos e os citostáticos são os medicamentos mais frequentemente implicados, estando a maior gravidade correlacionada com a ingestão de AINEs e de fármacos utilizados na terapêutica cardiovascular ou hormonal<sup>20,24,41,42</sup>. É curioso assinalar que, em determinados estudos, as mulheres apresentam maior incidência de RAMs<sup>19,20</sup>, mas este facto não é confirmado por outros autores<sup>31,43,44</sup>. Uma explicação aceitável seria o facto de as mulheres serem mais medicadas que os homens<sup>45</sup>. Ainda que os factores genéticos possam ser predisponentes<sup>31,39</sup>, há dados que sugerem que determinadas condições patológicas pré-existent favorecem este tipo de reacções, nomeadamente a neoplasia, a insuficiência renal, a doença hepática e alguns distúrbios hidroelectrolíticos<sup>7,38,39,44,46</sup>. A administração por via parenteral e a poli-medicação são outros factores influentes<sup>31</sup>.

Também a incidência de RAMs é pelo menos 2 a 7 vezes mais frequente em pacientes maiores de 60 anos<sup>47-49</sup>, precisamente o grupo etário que mais medicamentos consome; em Inglaterra e nos Estados Unidos, onde representam 12% da população, chegam a receber mais de 25% de toda a medicação<sup>17,50</sup>. Em Espanha, o uso de medicamentos na terceira idade representa 62% do gasto farmacêutico da segurança social; neste país, mais de 60% dos idosos está sob tratamento médico, 6% automedicam-se e cerca de 30% recebe 4 ou mais fármacos<sup>51</sup>. À medida que aumenta a esperança de vida, maior o é número de patologias diagnosticadas, maior é a tendência à cronicidade e, conseqüentemente, é maior o número de fármacos receitados. As RAMs mantêm uma íntima relação com factores ligados ao doente, dos

quais podemos destacar a idade pela conseqüente deterioração das funções orgânicas que conduz a alterações no metabolismo e eliminação de medicamentos<sup>52</sup>. Por esse facto, em pacientes idosos estas assumem uma gravidade entre 2 e 6 vezes maior que na restante população<sup>20</sup>.

Num estudo efectuado no serviço de medicina interna do Hospital General de Astúrias (centro universitário) com pacientes geriátricos, a incidência de RAMs foi de 8,4%; em 50% dos casos foram reacções graves e cerca de 1 em cada 4 a 5 doentes faleceu como conseqüência das mesmas; a grande maioria das complicações foram causadas por medicação extra-hospitalar e a mortalidade foi maior nos pacientes que tomavam 4 ou mais medicamentos<sup>53</sup>.

Por último, é necessário ter presente o custo monetário que supõe para o sistema de saúde o internamento e o tratamento destes casos. As RAMs prolongam os tempos de internamento entre 1,5 e 11% dos casos<sup>7,31,32</sup> e, só nos E.U.A., segundo números já publicados em 1975, estimou-se que estas pudessem ter ocasionado um gasto adicional aos hospitais de 4,8 billhões de dólares<sup>7</sup>.

### CONCEITO DE FARMACOVIGILÂNCIA

— O método mais importante que se utiliza para avaliar os efeitos adversos e a segurança de um medicamento na espécie humana, antes da sua comercialização, é o ensaio clínico controlado. No entanto, a baixa incidência de certas RAMs, o reduzido número de pacientes abrangidos e os particulares critérios de inclusão de doentes nos protocolos de estudo, que proporcionam condições artificiais óptimas, fazem com que seja difícil extrapolar correctamente os dados para a população geral.

Nenhum fármaco é seguro. No entanto, o risco do seu uso é calculado e contrastado com o seu benefício. No primeiro período de ensaios aceita-se a incidência de 1 RAM grave em 100 tratamentos; durante os ensaios na fase pós-comercial esse risco não deve ultrapassar a proporção de 1:10.000<sup>54</sup>. A partir desta relação as RAMs são também cada vez mais difíceis de observar, ao ponto de não serem considerados rentáveis os estudos destinados a detectar reacções com frequências da ordem de 1:40-50.000, já que o tempo despendido e o elevado número de pacientes necessários seria directamente proporcional ao seu custo, quer em recursos humanos quer em recursos económicos. Uma vez que os ensaios clínicos não permitem observar as reacções consideradas mais raras, é necessária a manutenção de um amplo programa de vigilância complementar para a detecção e prevenção destas complicações. Este é o papel da farmacovigilância. A O.M.S. define a farmacovigilância como o conjunto de medidas destinadas à (...) *notificação, registo e avaliação sistemática das reacções adversas aos medicamentos (...)*<sup>6</sup>.

### OBJECTIVOS DA FARMACOVIGILÂNCIA

— As principais finalidades dos estudos de farmacovigilância são conhecer a incidência de RAMs e estabelecer necessárias medidas de prevenção. Sugere-se, como objectivo realista e razoável, que o programa permita a detecção de reacções com uma frequência mínima de 1:1.000 tratamentos. Estatisticamente, para que se possa registar pelo menos uma RAM, para esta frequência e com um intervalo de confiança de 95%, devem ser monitorizados cerca de 3.000 pacientes. Na prática, e para determinados métodos, tendo em conta todos os possíveis erros técnicos e/ou os extravios das notificações, estima-se que pelo menos 10.000 doentes deveriam ser vigiados<sup>2</sup>. Um programa de farmacovigilância deve abranger os seguintes objectivos<sup>55,56</sup>:

- Assistenciais: recolha de dados de forma cómoda e eficiente, conhecimento dos índices de iatrogenia medicamentosa, avaliação e correcção de hábitos de prescrição que possam favorecer as RAMs e tratamento das mesmas e estabelecimento de programas de controlo de qualidade.

- Formativos: estabelecimento de programas de pesquisa, formação e informação extensivos a toda a equipa assistencial.

- Cooperativos: promoção de um sistema de colaboração interna, entre médicos enfermeiros e farmacêuticos do mesmo centro, e externa, com órgãos competentes, como seja o sistema nacional de farmacovigilância.

A informação recebida deve ser armazenada em centros próprios e servirá para a criação de um banco de dados que permita o intercâmbio de notificações, com outros centros e com outros países, assim como servir de base para planificação de ensaios e estudos epidemiológicos específicos.

### EVOLUÇÃO E ORGANIZAÇÃO DA FARMACOVIGILÂNCIA

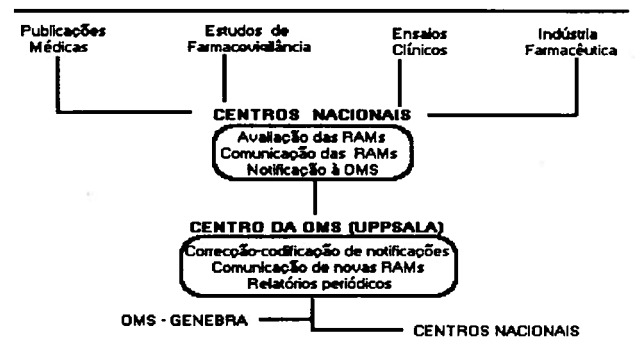
— O programa internacional de farmacovigilância está organizado, coordenado e centralizado pela O.M.S. desde 1970, depois de iniciada uma fase experimental de 2 anos com 10 países. Até ao presente, deram entrada mais de 400.000 notificações<sup>57</sup> e, para isso, contribuem actualmente um total de 26 países que fornecem as comunicações ao centro situado em Uppsala (Suécia), onde são depois codificadas e servem de base para a elaboração e publicação de listas periódicas que chamam a atenção para novas ou inesperadas RAMs. No Quadro 1 está representado o esquema desta organização.

Os Países Nórdicos, a Inglaterra e os E.U.A. são aqueles onde se verificam as maiores taxas de notificação por habitantes<sup>8</sup>. A origem das notificações varia segundo os sistemas; provêm principalmente da assistência primária em países como a Inglaterra (78%), Holanda (62%), Espanha (68%) e Dinamarca (59%) e dos hospitais na Roménia (100%), Jugoslávia (86%), Israel (76%) ou Canadá (60%). Os países que actualmente notificam são: Austrália; Bélgica; Bulgária; Canadá; Checoslováquia; Dinamarca; R.F.A.; Finlândia; França; Indonésia; Rep. da Irlanda; Israel; Itália; Japão; Holanda; Nova Zelândia; Noruega; Polónia; Roménia; Espanha; Suécia; Tailândia; Reino Unido; E.U.A.; Jugoslávia.

Quase todos os sistemas consideram essencial o estabelecimento de um programa de controlo de qualidade. Por exemplo, o Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España<sup>58</sup>, considera como parâmetros de controlo de qualidade em farmacovigilância os sete pontos seguintes:

- 1-Existência de um sistema de registo que permita conhecer o perfil farmacoterapêutico do doente.
- 2-Disponibilidade de meios materiais necessários para recolher, processar e transmitir a informação relativa às RAMs.
- 3-Integração do serviço de farmácia dos hospitais e centros de saúde no sistema nacional de farmacovigilância.
- 4-Estabelecimento de um programa de notificação voluntária.
- 5-Existência de um protocolo de notificação voluntária de RAMs.
- 6-Cumprimento de um protocolo de notificação com dados sobre o tratamento, o medicamento, o paciente e a RAM.
- 7-Seguimento das notificações e avaliação da relação causa-efeito.

QUADRO 1 — Sistema internacional de farmacovigilância.



**SITUAÇÃO ACTUAL EM PORTUGAL E NOS PAÍSES DA CEE**

— Portugal não dispõe de um sistema de farmacovigilância, ainda que esteja prevista a criação de um centro nacional em Lisboa articulado com outros centros regionais. Teoricamente, o sistema admite a notificação espontânea. O DL 72/91, publicado no Diário da República (Serie I) a 8 de Fevereiro e emanado do Ministério da Saúde, regulamenta a autorização de fabrico, comercialização e comparticipação de medicamentos. No seu art.º 94 obriga os médicos e demais técnicos de saúde a comunicar as RAMs à Direcção Geral de Assuntos Farmacêuticos que por sua vez é a responsável pelo estudo desses dados, de forma a poder tomar as decisões mais convenientes. A lei dispensa os responsáveis pela introdução de medicamentos de apresentar ensaios farmacológicos, toxicológicos e clínicos e aceita a sua comercialização sempre que se demonstrem pelo menos uma das seguintes permissas:

QUADRO 2 – Sistemas de farmacovigilância nos Países da CEE

	BEL	DIN	RFA	ESP	FRA	GRE	IRL	ITA	LUX	HOL	POR	ING
Notificação espontânea	*	*	*	*	*	*	*	*		*		*
Base legal		*	*	*	*		*	*				*
Notificação à OMS	*	*	*	*	*		*	*		*		*
Estrutura centralizada	*	*	*	*	*	*	*	*		*		*
" descentralizada				*	*			*				
Declarantes:												
médicos	*	*		*	*	*	*	*		*		*
farmacêuticos	*			*	*	*	*	*		*		
dentistas		*		*	*		*	*		*		*
hospitais				*	*		*	*		*		
enfermeiras							*	*		*		
doentes					*		*	*		*		
centros de intoxicação					*		*	*		*		
outros organismos	*			*		*				*		
Método standardizado	*	*	*			*	*	*		*		*
" não standardizado				*	*					*		*
Sanções e não declarantes	*		*		*		*	*		*		*

-O fármaco deve ser similar a outros já autorizados e, quando solicitada, deverá ser facultada toda a documentação relativa ao produto original.

-Com base em documentação científica, o seu uso terapêutico deve estar bem definido, assim como comprovada a sua eficácia e a existência de um risco aceitável.

-O medicamento deverá estar aprovado há pelo menos mais de 6 anos num outro país comunitário, ou 10 anos se se trata de um produto de alta tecnologia.

As nossas principais fontes de informação sobre RAMs provêm da O.M.S. e da Food and Drug Administration (E.U.A.).

Nos restantes países comunitários, exceptuando o Luxemburgo que também não dispõe de um sistema de farmacovigilância, há algumas variações relativamente aos métodos e ao suporte legal do programa e que se encontram sintetizados no Quadro 2<sup>59,60</sup>.

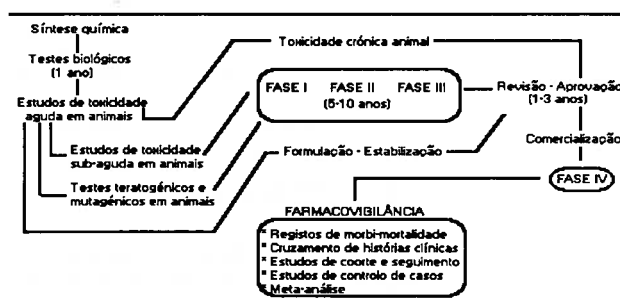
**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DOS FÁRMACOS**<sup>51,62-65</sup>

— O estudo da segurança de um fármaco começa na fase de concepção e deve continuar durante toda a fase de permanência do mesmo no mercado. Primeiro e depois do processo de síntese química, onde são fabricadas novas moléculas ou derivados de compostos já sintetizados, realizam-se ensaios pré-clínicos, em animais de experimentação, onde fundamentalmente se avaliam as acções farmacológicas, a toxicidade e os efeitos mutagénicos do medicamento. Esta fase pode decorrer entre dois e dez ou mais

anos. Findo este período iniciam-se os ensaios clínicos em seres humanos e, uma vez concluído este ciclo, todos os estudos efectuados são submetidos a uma revisão; se os resultados são satisfatórios, os benefícios são demonstrados e os riscos são reduzidos, o fármaco será aprovado e introduzido no mercado<sup>66</sup>. Uma vez comercializados, os medicamentos são monitorizados através de ensaios clínicos controlados e de estudos de farmacovigilância. No Quadro 3 apresenta-se um resumo de todo este processo.

Os métodos de detecção de RAMs são variados, possuindo cada um deles as suas próprias vantagens e inconvenientes, e, portanto, também indicações distintas. São programas que permitem a recolha e a análise dos dados de forma a poder determinar-se a relação causal entre o evento observado e o fármaco hipoteticamente relacionado, isto é, uma RAM, com os maiores índices de fiabilidade e reprodutividade. Não é uma tarefa fácil, uma vez que existem numerosas situações que complicam o estudo em questão. A incompleta informação disponível, a

QUADRO 3 – Síntese e controlo da segurança dos fármacos.



administração simultânea de outros fármacos, a interrupção do tratamento, a interacção medicamentosa, as doenças intercorrentes ou a clínica da própria patologia de base, são situações bastante frequentes na prática diária<sup>67,68</sup>. Também há dificuldades inerentes à metodologia, a avaliar pela falta de concordância dos resultados finais dos vários sistemas para estabelecer uma mesma relação causal<sup>69,70</sup>, e à possível implicação dos excipientes e/ou do efeito placebo como desencadeantes destes eventos. Por exemplo, estima-se que um placebo possa causar RAMs em 66% de voluntários sãos<sup>71</sup> e em 35% de pacientes<sup>72</sup>. Por isso, para que se possa estabelecer essa relação causal, é da máxima importância a prévia definição de normas básicas, não só na recolha dos dados mas também no seu posterior tratamento. Ainda assim,

em 10% dos casos não se obtém a informação necessária para completar todo o estudo<sup>20</sup>. A realização do inquérito pode ser conduzida por um técnico de saúde, médico, enfermeiro, etc., ou ser efectuada directamente pelo próprio doente, isto é, pela auto-notificação. Mediante este processo, o doente preenche um questionário e/ou refere a sua própria sintomatologia<sup>73</sup>. As vantagens referidas são a simplicidade do método, a dispensa do médico como intermediário, a facilidade para a notificação de RAMs susceptíveis de intimidar o doente, a confidencialidade do método e a minimização do efeito placebo; como desvantagens citam-se os maiores custos organizativos, a possibilidade de subnotificação, o juízo clínico subjectivo de um indivíduo sem formação médica e a auto-sugestão<sup>8</sup>.

## DETECÇÃO DE RAMs

### \* Ensaios Clínicos<sup>66,74-76</sup>

Ensaios de Fase I representam os primeiros estudos de um fármaco no ser humano. Durante estes ensaios, geralmente realizados numa unidade de farmacologia clínica, efectuam-se experiências em voluntários sãos, cerca de 100 indivíduos, com o objectivo de obter uma avaliação preliminar da segurança, assim como de estabelecer o perfil farmacocinético e farmacodinâmico do medicamento através de estudos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

Ensaios de Fase II realizam-se estudos terapêuticos controlados e duplamente cegos em grupos reduzidos de pacientes, cerca de 200, e num curto espaço de tempo, cerca de 2 semanas, para determinar a eficácia e a segurança de um fármaco a curto prazo. Nesta fase, estabelecem-se as doses, as posologias, as relações dose-resposta e também as margens de segurança.

Ensaios de Fase III são talvez o tipo de estudos mais decisivos que se efectuam antes da comercialização do medicamento, pois estão totalmente vocacionados para determinar a sua segurança. Dependendo do rigor com o qual são efectuados, são capazes de detectar as RAMs mais frequentes, na ordem de 1:200 tratamentos, e estimar a sua incidência. Da sua validade depende a comercialização do produto. Realizam-se em grupos populacionais maiores e mais diversificados, cerca de 3000 pacientes, durante um maior período de tempo, mais de 3 meses, e têm por objectivo a determinação da relação segurança-eficácia a curto e a médio prazo. Trata-se de estudar o tipo e o perfil das RAMs mais frequentes e as características especiais do medicamento. Realizam-se seguindo um protocolo randomizado, duplamente cego, e são de extrema importância uma vez que a maioria das RAMs se verificam durante esta fase. Algumas delas podem merecer uma exaustiva pesquisa durante este período, quando há fortes razões que motivam a sua suspeita: reacções prévias com compostos análogos ou durante estudos pré-clínicos, grande probabilidade de reacções farmacológicas de tipo A ou RAMs observadas nas fases anteriores. Possuem também limitações uma vez que se realizam em tempos limites, seleccionam poucos pacientes e criam condições óptimas de experimentação; por questões éticas, os idosos, as mulheres grávidas e as crianças são excluídos destes estudos.

Ensaios de Fase IV utilizam basicamente a mesma metodologia das fases anteriores, mas, agora, ajustadas às instruções fornecidas na autorização de comercialização. Dispõem de menores limitações no que diz respeito ao tempo e ao tamanho da população estudada mas, por outro lado, apresentam problemas quanto à selecção da amostra, além de estarem principalmente orientados para provar a eficácia dos fármacos e não a sua toxicidade. São caros, de longa duração e de difícil repetição. Podem investigar também novas indicações terapêuticas, novos métodos de administração, novas associações, interacções medicamentosas e permitem ainda comparações entre fármacos. No entanto, pela sua discrepância com outros estudos *post-marketing* e pelos problemas metodológicos que acarretam, a sua utilidade começa hoje a ser posta em questão.

### \* Métodos de Notificação Voluntária<sup>8,77</sup>:

A Descrição de Casos Clínicos, é um método baseado nas notificações publicadas na literatura especializada e que, como é do conhecimento geral, têm um valor científico bastante variável, dependendo do rigor do método e da honestidade dos seus autores. É interessante referir que num estudo efectuado sobre a qualidade de mais de cinco mil e quinhentos artigos, com origem em oitenta países e publicados em revistas de renome internacional, apenas em 19% dos mesmos se podiam considerar fidedignos, pela completa informação de que dispunham<sup>78</sup>. No entanto, é importante salientar que por este sistema foi possível descobrir os efeitos mutagénicos da talidomida<sup>79</sup> ou os quadros hematológicos causados pela alfa-metildopa e pelo cloranfenicol<sup>80</sup> entre outros.

O Impresso Amarelo, método iniciado no Reino Unido e que rapidamente se popularizou, constitui na actualidade um dos sistemas mais adoptados no capítulo da farmacovigilância. Só entre 1978 a 1982 foram comunicadas mais de 40.000 notificações, o que representou cerca de 80% de todos os registos efectuados naquele país. Por este sistema, deixa-se ao livre arbítrio do profissional de saúde a possível comunicação, num impresso desenhado para tal efeito, de uma observação clínica, que, em sua opinião, poderia ter sido causada por um determinado medicamento. É cómodo, barato e com uma rentabilidade aceitável uma vez que, teoricamente, pode abarcar toda a população e todos os medicamentos. No entanto, é bastante subjectivo, apenas permite conhecer as incidências comunicadas e o risco de sub-notificação é elevado. É capaz, contudo, de detectar as RAMs mais raras, que são logicamente as mais comunicadas. Com este método foi possível, por exemplo, detectar a hepatite secundária à amiodarona e à alfa-metildopa ou a insuficiência cardíaca secundária ao piroxicam.

A Monitorização de Acontecimentos representa uma variante do método anterior e foi também iniciado em Inglaterra. Primeiramente, consiste na identificação dos pacientes expostos a um determinado fármaco através de um controlo das prescrições médicas por parte das autoridades competentes, as quais, posteriormente enviam um questionário aos respectivos médicos onde este referirão todos os acontecimentos observados durante esse período. Como atrás foi referido, entende-se por acontecimento todo e qualquer evento ocorrido durante a exposição susceptível de haver causado redução da dose, mudança ou suspensão do fármaco, envio a um especialista, internamento, um novo diagnóstico ou uma nova terapêutica, etc. Mediante a análise destes questionários, e em caso de suspeita de uma RAM, estabelece-se um novo contacto com o envio de um segundo questionário, mais específico, e que será motivo de uma análise definitiva, juntamente com outros questionários recebidos. Esta população exposta será comparada estatisticamente com um grupo de controlo. Por este processo, o clínico não tem que estabelecer esta relação causal, limitando-se a facilitar a informação de forma imparcial. O método não é, no entanto, capaz de assegurar a detecção das RAMs mais raras.

### \* Métodos de Vigilância Intensiva<sup>8,77,81</sup>

— O protótipo deste procedimento é o Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Tem como base um método activo e exaustivo de obtenção de dados. Assim, *a priori*, estabelece-se um objectivo de estudo numa determinada população e uma equipa de pessoal qualificado recolhe todos os dados clínicos suspeitos, mencionados nos cursos clínicos diários ou nos relatórios de alta. Durante esse período, estuda-se a relação causal entre a RAM observada e um determinado medicamento prescrito. É um método altamente fiável, cujo rendimento aumenta quando se dispõe de um sistema informatizado, permite a monitorização de um grande número de fármacos, o estudo de populações de alto risco e a detecção de RAMs não suspeitadas.

Como principais inconvenientes estão referidos o seu elevado custo, a exclusiva monitorização de fármacos utilizados no hospital, o reduzido número da amostra, a não detecção das RAMs mais raras, a necessidade de grandes recursos humanos e, como se realiza num pequeno período de tempo, a impossibilidade de detectar as reacções tardias, desencadeadas depois da alta hospitalar. Uma variante deste sistema baseia-se na detecção de *ordens médicas alertantes*. Consiste em vigiar o seu aparecimento na história clínica, isto é, de alterações laboratoriais, mudanças na medicação ou prescrição de antídotos ou anti-histamínicos ou corticóides<sup>82</sup>. Se se suspeita de uma RAM faz-se a revisão completa do processo e, se necessário, interroga-se directamente o doente ou o seu médico. Por fim, procede-se a estudos de incidências segundo a frequência de exposições e estabelece-se a associação causal.

#### \* Métodos Epidemiológicos<sup>83-91</sup>

— Os métodos epidemiológicos são desenhos não experimentais que simulam os ensaios clínicos e tentam estabelecer, por meio de estudos analíticos, as associações causais entre o evento e o fármaco presuntivamente implicado. Em medicina, alguns deles têm também outras aplicações, independentemente da farmacovigilância.

A Revisão de Registos de Morbilidade e Mortalidade baseia-se na reavaliação das histórias clínicas e na recolha e análise das reacções medicamentosas registadas durante todo o período de internamento. A dificuldade reside, porém, na obtenção desses dados, uma vez que, como inicialmente os registos médicos não tinham esse propósito, a informação corre o risco de estar bastante incompleta.

Os Sistemas de Cruzamento de Histórias Clínicas estão baseados no acesso a uma base de dados onde estão incluídas as prescrições médicas durante o internamento e os diagnósticos de alta dos pacientes. Mediante o cruzamento destes dados, prescrições vs diagnósticos, tenta-se estabelecer a associação causal. Este método é prático e de fácil execução, mas necessita de um sistema informático para que se obtenha o máximo rendimento, bem como de uma equipa técnica que maneje os registos, facto que pode pôr em cheque a confidencialidade da informação quando essa equipa não seja constituída exclusivamente por técnicos de saúde.

Nos Estudos de Coorte e Seguimento seguem-se durante um certo tempo dois grupos de sujeitos. Um dos grupos é constituído por elementos expostos a um determinado fármaco, enquanto que o outro serve de grupo de controlo, ainda que possa estar a receber qualquer outro tipo de tratamento ou, simplesmente, a não ser tratado. Claro que, por este facto, os dois grupos não têm uma distribuição aleatória e as populações comparadas não são exactamente iguais. Por isso e porque se parte com um grupo seleccionado por uma patologia pré-determinada, estes estudos diferem dos ensaios clínicos atrás mencionados. Os resultados obtêm-se pela comparação estatística das incidências verificadas entre os dois grupos. Este método permite estudar simultaneamente várias RAMs e as variáveis susceptíveis de alteração durante o seu decurso. Tem inconvenientes, já que se trata de um sistema caro, necessita de um longo período para a sua execução, é de difícil realização e requer uma amostra numerosa. Geralmente, usam-se os estudos de coorte e seguimento quando se conhece(m) o(s) medicamento(s) mas se desconhece(m) a(s) RAM(s) associada(s). Por exemplo, foi a partir deste método que se concluiu que os pacientes com policitemia vera e tratados com P<sup>32</sup> ou radioterapia corriam um risco maior de desenvolver leucemia<sup>92</sup>.

Nos Estudos de Controlo de Casos os pacientes são seleccionados, retrospectivamente, por determinadas características patológicas, isto é, supostas RAMs (*casos*). Efectua-se então uma cuidadosa história farmacológica, no sentido de determinar a proporção de elementos deste grupo que esteve exposto ao(s) fármaco(s) suspeito(s), e, posteriormente, comparam-se estatisticamente com um grupo sem risco de exposição (*controlo*).

A sua interpretação baseia-se na força da associação estatística, na concordância com outros estudos, na existência de uma hipótese lógica explicativa dos resultados e na relação dose-resposta. Previamente são analisados todos os possíveis factores que possam ter distorcido os resultados. A sua diferença com respeito aos ensaios clínicos reside na selecção prévia de uma população com um risco de exposição. É um método rápido, barato, de fácil execução e que permite detectar RAMs raras, mas que pode oferecer dificuldades, não só no seu desenho como também na interpretação dos dados pela presença de erros de selecção ou informação e/ou pela existência de factores inadequadamente comuns à exposição e aos resultados, os denominados factores de confusão. O método não permite, além disso, estudar novas variáveis susceptíveis de ulterior aparecimento como consequência da própria patologia em questão. Os estudos de controlo de casos são usados quando se conhece uma(s) determinada(s) RAM(s) mas não se conhece(m) a(s) causa(s). Por este método foi possível, por exemplo, estabelecer a relação causal entre o carcinoma do endométrio e o uso de estrogénios durante o climatério<sup>93</sup>.

A Meta-análise é um conjunto de técnicas que combinam os resultados de diversos estudos sobre um mesmo tema. A diferença entre este método e a clássica revisão bibliográfica reside em que a meta-análise valoriza os resultados de cada trabalho com mais rigor e sistematiza a contribuição ponderada de cada estudo, assim como a sua consistência; define previamente os pontos a valorizar e os métodos a empregar para seleccionar os estudos, estabelecendo determinados critérios de inclusão e exclusão, e tem em conta a qualidade do material, métodos, resultados clínicos e das próprias referências bibliográficas. É como que um *ensaio clínico de ensaios clínicos*. Ainda que a sua validade esteja reconhecida, as suas limitações residem na dificuldade de obtenção de toda a informação necessária para o estudo final e na combinação de resultados procedentes dos vários tipos de amostras e tratamentos que nem sempre são exactamente iguais.

#### A IMPUTABILIDADE<sup>8,77,94</sup>

Todas as RAMs são o resultado de complexas interacções entre o fármaco, o paciente, a sua condição fisiopatológica e muitos outros factores extrínsecos, motivo pelo qual, às vezes, é difícil estabelecer e/ou provar uma relação de causa-efeito. Na realidade, a maioria das RAMs são classificadas apenas como prováveis e somente em menos de 1% dos casos como definidas. Qualquer que seja o sistema usado, o seu objectivo é demonstrar essa relação causal de modo a que esta possa ser provada por distintos observadores com um alto índice de acordo e produtividade. Existem vários métodos que, basicamente, se podem agrupar em *standardizados* e *não standardizados*.

Os métodos *não standardizados* estão baseados simplesmente num juízo clínico sem nenhum esquema pré-estabelecido e são, portanto, bastante subjectivos. São exemplos o impresso amarelo, ou a descrição de casos clínicos. Os métodos *standardizados*, pela sua objectividade, são superiores aos anteriores. Estão baseados em questionários protocolizados de recolha de dados e permitem classificar as RAMs entre várias categorias segundo a sua maior ou menor probabilidade de ocorrência.

Há vários sistemas publicados e recompilados na literatura, como por exemplo os métodos de Karch-Lassagna 1977, Dango-uman 1978, Blanc 1979, Kramer 1979, Venulet 1980, Emanuelli-Sacchetti 1980, Naranjo, Jones 1982, Lagier 1983, Stephens 1984, etc.etc. [citados em 8]. Todos eles têm aspectos básicos comuns como condição prévia para a obtenção de um nível de concordância e eficácia aceitáveis. Essas condições<sup>95</sup> referem-se sempre ao:

- PACIENTE: etnia, sexo, idade, situação clínica, experiências prévias com o medicamento, efeitos adversos com fármacos similares, existência de outras doenças e factores ambientais.

- FÁRMACO: dose, via de administração, número de tomas, indicação terapêutica, início e final do tratamento, reintrodução do medicamento, confirmação da sua ingestão, utilização de outros fármacos, nome químico e comercial, laboratório de origem e nome do médico que efectuou a receita.

- RAM: tempo de latência, tempo de duração, gravidade, sua descrição clínico-laboratorial completa, características do efeito durante a ingestão, depois da suspensão do fármaco e/ou depois de um novo contacto.

## DISCUSSÃO

Reconhece-se hoje em dia o impacto negativo que as RAMs têm na qualidade assistencial de qualquer sistema de saúde<sup>96</sup>. A existência de um elevado número de fármacos, a síntese constante de novas moléculas, as frequentes mudanças de hábitos de prescrição, a necessidade de conhecer o perfil dos medicamentos, a ajuda na identificação de efeitos benéficos que podem ter determinados fármacos<sup>97</sup> o estudo dos custos *versus* benefícios e dos custos *versus* riscos, são motivos mais que justificativos para a implementação de um programa de farmacovigilância. Com o cada vez maior *arsenal terapêutico* a iatrogenia tende progressivamente a aumentar<sup>37</sup>. Para conhecer e tentar controlar tais complicações dispomos, como expusemos anteriormente, de sistemas de notificação espontânea, de estudos experimentais e não experimentais mas, infelizmente, quase três décadas depois do início da farmacovigilância estes métodos não são ainda satisfatórios. As relações causais só se estabelecem em presença de um elevado número de casos e principalmente quando são possíveis as comparações estatísticas. Ainda assim, os métodos nem sempre são concordantes. Também é mais fácil notificar RAMs raras que se manifestem por quadros pouco frequentes, que imputar a um fármaco um aumento significativo de uma determinada patologia se esta é mais frequente.

Médicos, farmacêuticos, investigadores, indústrias farmacêuticas, isto é, todos os indivíduos envolvidos na prescrição ou fornecimento de fármacos, têm o dever de declarar. Também o devem fazer os próprios doentes e, por isso, todo este processo passa pela sua educação; repare-se que, em outros países, cerca de 60% dos doentes, quando são entrevistados pelo médico, desconhecem as normas posológicas<sup>24</sup>; 30-50% dos pacientes crónicos e 90% dos agudos não seguem correctamente a medicação<sup>98</sup> e que 30% não são informados sobre os efeitos secundários dos medicamentos que tomam<sup>99</sup>. A própria informação contida nas embalagens comerciais é, para a maioria dos doentes, confusa e incompleta<sup>100</sup>. Talvez no nosso país este panorama seja ainda mais catastrófico. Cabe também às autoridades competentes melhorar, por todos os meios ao seu alcance, o acesso à informação médica sobre os novos medicamentos. Infelizmente, as três principais fontes de informação são, na maioria dos casos, os catálogos comerciais, os artigos de revistas e as conversas informais entre médicos<sup>67</sup>.

Em Portugal e como primeiro passo é importante que se constitua uma base legal, se promovam acções específicas de formação e se consciencializem os técnicos de saúde para a necessidade de notificar. Está provado que as campanhas de incentivo fazem aumentar sobremaneira a taxa de notificações<sup>73</sup>. Por outro lado, é necessário consolidar a noção de farmacovigilância nos programas do ensino universitário, promover a formação de farmacologistas clínicos, dotar os hospitais de unidades farmacológicas e criar centros de farmacovigilância, regionais/nacional, para levar a bom termo o programa.

## BIBLIOGRAFIA

- INMAN W H: Postmarketing surveillance of adverse reactions in general practice I. *Br Med J* 1981; 282:1131-1132.
- INMAN W H: Postmarketing surveillance of adverse reactions in general practice II. *Br Med J* 1981; 282:1216-1217.
- Elementos estatísticos: Saúde 88 - Ministério da Saúde; Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde; Lisboa, 1990.
- YOUNG F E: Questions about your medicine? Go ahead-ask. *F.D.A. Consumer* 1987; 21:2.
- CLUFF L E, THORNTON G F, SEILD G et al: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *JAMA* 1964; 188:976-983.
- W.H.O.: International drug monitoring: the role of the hospital. *Drug Intell Clin Pharm* 1970; 4:101-116.
- KARSH F E, LASAGNA L: Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA* 1975; 234:1236-1241.
- STEPHENS M D: In: The detection of new adverse drug reactions, 2th ed. Mc Millan Press LTD, London, 1988.
- VERY GS: Farmacología Clínica y Terapéutica. In: Bases farmacológicas de las reacciones adversas. McQueen E G (Edt), Salvat, Barcelona, 1983.
- Enstellung von Monographie: Entwurf. *Pharm Ind* 1986; 48:1293.
- SCHIMMEL E M: The hazards of hospitalization. *Ann Intern Med* 1964; 60:100-110.
- VALLVE C: Seguridad y medicamentos. *Farmaindustria*, Barcelona, 1987.
- VENNING G R: Rare and serious adverse reactions. *Med Toxicol* 1987; 2: 235-241.
- VENULET J: Monitoring adverse reactions on drugs. In: *Progress in drug research*. Jucken E (Edt), Berghausen Verlag, Basle, 1977.
- ROSSI A C, BOSCO L, FAICH G A et al: The importance of adverse reaction reporting by physicians. *Suprofen and the flank pain syndrome*. *JAMA* 1988; 259:1203-1204.
- TALLEY R B, LAVENTURIER M F: Drug induced illness. *JAMA* 1974; 229: 1043.
- Committee on Safety of Medicines. CSM Update. Man sees what he suspects. *Br J Med* 1985; 290:1654.
- LAPORTE J R, CAPELLÁ D: El desarrollo de la farmacovigilancia en España. *Información Terapéutica de la Seguridad Social (I.N.S.)* 1985; 9:130-135.
- MULROY R: Iatrogenic disease in general practice: its incidence and effects. *Br Med J* 1973; ii:407-410.
- ABAJO F J, FRIAS J, LOPO C R, et al: Las reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1989; 92:530-535.
- ARMADANS L, CARNÉ X, LAPORTE J R: Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingresos hospitalarios; métodos e resultados. *Med Clin (Barc)* 1988; 91:124-127.
- AUZÉPY P, DUROCHER A, GAY R et al: Accidents medicamenteux graves chez l'adulte: incidence actuelle dans le reclutement des unites de reanimation. *Nouv Press Méd* 1979; 8:1315-1318.
- HERRERO P S: Un programa de farmacovigilancia para detectar ingresos hospitalarios por yaterogenia. XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalar, Córdoba, 1988.
- CARNASOS G J, STEWART RB, CLUFF L E: Drug-induced illness leading to hospitalization. *JAMA* 1974; 228:713-717.
- CASTRO I, MÁS P, OLALLA J F et al: Farmacovigilancia. In: *Farmacología Hospitalaria*. Dominguez G H, Falgás J B (Edt), Editorial Médica Internacional, Madrid, 1990.
- PORTER J, JICK H: Drug-related deaths among medical in patients. *JAMA* 1971; 216:467-472.
- SEIDL L G, THORNTON G F: Studies on the epidemiology of ADR III. Reactions on patients on a medical service. *Bull John Hopkins Hosp* 1966; 119:299-315.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Adverse drug interaction. *JAMA* 1972; 220:1238-1239.
- SMITH J W, SEIDL L G, CLUFF L E: Studies on the epidemiology of adverse drugs reactions V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med* 1966; 65:620-640.
- WANG R I, TERRY L C: Adverse drug reaction in a veterans administration hospital. *J Clin Pharmacol* 1971; 11:14-18.
- DIÉZ-JARILLA J L, BELLIDO J L, POZO S C: Patología iatrogénica en un servicio de medicina interna II. Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1986; 87:131-134.
- KLEIN V, KLEIN M, STURM H: The frequency of ADR as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. *Int J Clin Pharmacol* 1976; 13:187-195.
- ROSTIN M, PASCAUD A, LANQUE D et al: Enquete Intensive de pharmacovigilance dans un service d'admission medicale. *Rev Med Intern* 1987; 8:173-179.
- LAKSHMAN M, HERSHEY C, BRESLAN D: Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Intern Med* 1986; 146:1931-1934.
- DIÉZ-JARILLA J L, BELLIDO J L, POZO S C: Patología iatrogénica en un servicio de medicina interna I. Patología iatrogénica global e no medicamentosa. *Med Clin (Barc)* 1986; 87:58-61.

36. OGILVIE R, RUEDY J: Adverse reactions during hospitalizations. *Can Med Assoc J* 1967; 97:1445-1450.
37. STEEL K, GERTMAN T, CRESCENZI C: Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Engl J Med* 1981; 304:638-642.
38. LEVY M, LIPSHITZ M, ELIAKIN M: Hospital admissions due to adverse drug reactions. *Am J Med Sci* 1979; 228:49-56.
39. LEVY M, KEWITZ H, HILLEBRAND H et al: Hospital admissions due to adverse drug reactions: comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17:25-31.
40. BORDA I T, SLONED, JICK H: Assessment of adverse drug reactions within a drug surveillance program. *JAMA* 1968; 205:645-647.
41. Editorial: Adverse drug reactions. *Br Med J* 1981; 282:1819-1820.
42. GIRDWOOD R H: Death after taking medicaments. *Br Med J* 1974; 1:501-504.
43. MCKENNEY J M, HARRISON W L: Drug related hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1976; 33:792-795.
44. TRUNET P, LE GALL J R, LHOSTE F et al: The role of iatrogenic disease in admissions to intensive care. *JAMA* 1980; 244:2617-2620.
45. Stewart R B, Cluff L E: Gastrointestinal manifestations of adverse drug reactions. *Dig Dis Sci* 1974; 19:1-7.
46. LAWSON D H, HENRY D A, LOWE J M et al: Severe hypokalemia in hospitalised patients. *Arch Intern Med* 1979; 139:978-980.
47. HURWITZ N, WADE O L: Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1969; 1:530-536.
48. MELMON K L: Preventable drug. Causes and cures. *N Engl J Med* 1971; 284 1361-1368.
49. SCHUMKER D L: Age related changes in drug disposition. *Pharmacol Rev* 1978; 30:445-456.
50. LAMY P P: In Prescribing for the elderly. Littleton, PSG Publishing, 1980.
51. El médico y la tercera edad: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard-Krief (Edt), Sociedad Española de Geriatria, Laboratorios Beacham, Madrid, 1986.
52. D'ARCY P F: Epidemiological aspects of iatrogenic disease. In: Iatrogenic diseases 2th Ed. D'Arcy P F, Griffin J P (Edt), Oxford University Press, Oxford, 1979.
53. ESCUDERO E, ALONSO C G, FERNANDEZ C G: Farmacovigilancia: necesidad prioritaria en la asistencia primaria del paciente geriátrico. *Rev Esp Geriatr Geront* 1987; 22:27-33.
54. SHAPIRO S: Postmarketing assessment of drugs. In: Postmarketing surveillance of adverse reactions to new medicines. Medico-Pharmaceutical Forum; Publication nº 7, 1977.
55. LOMBARTE M P: Programa de farmacovigilancia intensiva vs un sistema de notificación voluntaria. XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalar, Córdoba, 1988.
56. SMITH J M: Drug information in Europe. The state of the art and future prospect. *J Pharm Clin* 1987; 6:171-180.
57. THORNER R M, REUREIN Q R: Principles and procedures in the evaluation of screening for disease. *Public Health monogr* 1969.
58. Criterios y Estándares de Práctica para Servicios de Farmacia Hospitalaria: Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos (Edt), Madrid, 1990.
59. Farmacovigilance in the framework of CPMP activities, III/8234/89:1-5.
60. Report on Pharmacovigilance in the European Community, III/3577/89:1-22.
61. CARSON J L: Techniques of postmarketing surveillance: an overview. *Med Toxicol* 1986; 1:237-246.
62. LORTIE F M: Postmarketing surveillance of adverse drug reaction: problems and solutions. *Can Med Assoc J* 1986; 135:27-32.
63. ROTHMAN J K: In: Epidemiologia moderna. Diez Santos (Edt), Madrid, 1987.
64. SHAPIRO S: The epidemiological evaluation of drugs *Act Med Scand* 1983 (Suppl) 683: 23-27.
65. SIMON P, SOURBRIE C: Surveillance des médicaments apres mise sur le marché. *Rev Prat* 1983; 33:23-28.
66. BARRON B A, BUKANTZ S C: The evaluation of new drugs. *Current Food and Drug Administration*. *Arch Intern Med* 1967; 119:547-556.
67. IREY N S: Diagnostic problems in drug-induced diseases. In: Drug induced diseases, Vol IV. Meyler L, Peck H M (Edt), Excerpta Medica, Amsterdam, 1972.
68. KREMER M S: Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11:105-110.
69. ARNAU J M, LAPORTE J R: Fuentes de información sobre medicamentos utilizados por los médicos y farmacéuticos. *Arch Farmacol Toxicol* 1989; 9:109-114.
70. ARRIZABALAGA M T: Reacciones adversas hematológicas e imputabilidad: análisis de 20 casos empleando métodos diferentes. XXX Congreso de la Asociación Española de Farmacia Hospitalaria, Las Palmas, 1986.
71. KNOWLES J B, LUCAS C J: Experimental studies of the placebo response. *J Ment Sci* 1960; 106:231-240.
72. BEECHER H K: The powerful placebo. *JAMA* 1955; 199:1602-1606.
73. FISHER S, BRYANT S G, SOLOVITZ B L et al: Patient-initiated postmarketing surveillance: a validation study. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:843-854.
74. CZERWINSKI, A W: The phase 1 drug study. In: Drug-induced clinical toxicity. McMahon F G (Edt), Futura, New York, 1974.
75. HOLLISTER L E, MARTZ B L, CARR E A et al: Phase II investigations. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:647-649.
76. NICKLAS R A: The investigate process for new drugs. *Ann Allergy* 1989; 63:598-600.
77. INMAN W H W: In: Monitoring for drug safety, 2th ed. U K: MTP Press, Lancaster, 1986.
78. VENULET J, BLATTNER R, VON BURLow J et al: How good are articles on adverse drug reactions?. *Br Med J* 1982; 284:252-254.
79. MCBRIDE W G: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; ii:1358.
80. STROM B L, MELMON K H: Can postmarketing surveillance help to effect optimal drug therapy?. *JAMA* 1979; 242:2420-2423.
81. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospital: El farmacéutico y la farmacovigilancia en el hospital. Ciba Geigy, Barcelona, 1984.
82. PLANELL C, CAMPOS A, ESCRIVÁ J: Ordenes médicas alertantes: sistema de control de las reacciones adversas a medicamentos. *Control de Calidad Asistencial* 1990; 1:13-18.
83. BAÑOS J, BOSCH F, PLANAS E: Farmacovigilancia: algo más que la detección de las reacciones adversas. *Farm Clin* 1987; 4:506-526.
84. CARNÉ X, LA VECIA C: El papel de los estudios de cohorte en el análisis de los efectos indeseables de los medicamentos. In: Principios de epidemiología del medicamento. J R Laporte, M G Tognoni (Edt), Salvat, Barcelona, 1983.
84. DERSIMONIAN R, LAIRD N: Meta-analysis in clinical trials. *Contr Clin Trials* 1986; 7:177-188.
85. COLOMBO F, SHAPIRO S, SLONE D, TOGNONI G -In: Epidemiological evaluation of drugs. Elsevier North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.
86. STEPHENS MD. In: The detection of new adverse drug reactions, 2th ed.. Mc Millan Press LTD, London 1988.
87. JENIEK M: Meta-analysis in medicine. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:35-44.
88. MILLER R R: Drug surveillance utilizing epidemiologic methods. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am J Hosp Pharm* 1973; 30:584-592.
89. SARTWELL P E: Retrospective studies: a review for the clinician. *Ann Intern Med* 1974; 81:381-386.
90. STERGACHIS A S: Record-linkage studies for postmarketing drug surveillance: data quality and validity considerations. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22:157-165.
91. VESSEY M P: Case-control studies in the assessment of drug safety. *Acta Med Scand* 1984; 683 (suppl):29-33.
92. MODAN B, LILJENFELD A: Policitemia vera and leukemia. The role of radiation treatment. *Medicine* 1965; 44:305-344.
93. ZIEL H K, FINKLE W D: Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167-1170.
94. NARANJO C A: A clinical pharmacologic perspective on the detection and assessment of adverse drug reactions. *Drug Inform Journal* 1986; 20:387-393.
95. ROGERS A S: Adverse drugs events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 1: 915-920.
96. Joint Comission on Accreditation of Hospitals. Accreditation manual for hospitals. Chicago, IL; Joint Comission on Accreditation of Hospitals, 1984.
97. Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Regular aspirin intake and acute myocardial infartation. *Br Med J* 1974; 1:440-443.
98. PALOMA F J, RUBIO F J: Evaluación de los programas de educación al paciente. XXXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalar, Córdoba, 1988.
99. GREEN L W: Educacional strategies to improve compliance with therapeutic and preventive regimens: the recent evidence in compliance. In: Health care. Haynes R B, Taylor D W, Sackett D L (Edt), The John Hopkins University Press, Baltimore, 1979.
100. MCMAHON F G: The patient package insert. *JAMA* 1975; 233:1089.