UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Intervenção farmacêutica na qualidade assistencial e nas reações adversas da
amitriptilina prescrita para pacientes ambulatoriais do Sistema Único de Saúde
de Ribeirão Preto (SP)**

Elza Conceição de Oliveira Sebastião

Ribeirão Preto
2005

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Intervenção farmacêutica na qualidade assistencial e nas reações adversas da amitriptilina prescrita para pacientes ambulatoriais do Sistema Único de Saúde de Ribeirão Preto (SP)

Orientada: Elza Conceição de Oliveira Sebastião

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Prof.a Dr.a Irene Rosemir Pelá

Ribeirão Preto
2005

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Sebastião, Elza Conceição de Oliveira.

Intervenção farmacêutica na qualidade assistencial e nas reações adversas da amitriptilina prescrita para pacientes ambulatoriais do Sistema Único de Saúde de Ribeirão Preto (SP)/ orientadora: Irene Rosemir Pelá. -- Ribeirão Preto, 2005.

170 f.:il; 30cm.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1. Assistência Farmacêutica. 2.Reações Adversas. 3. Intervenção Farmacêutica

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autora: Elza Conceição de Oliveira Sebastião

Título: Intervenção farmacêutica na qualidade assistencial e nas reações adversas da amitriptilina prescrita para pacientes ambulatoriais do Sistema Único de Saúde de Ribeirão Preto (SP).

Prof.a Dr.a
Maria Jacira Silva Simões.

Prof. Dr.
George Luiz Lins Machado Coelho

Prof.a Dr.a
Regina Helena Costa Queiroz

Prof. Dr.
Evandro José Cesarino

Prof.a Dr.a
Orientadora
Irene Rosemir Pelá

Trabalho defendido e aprovado pela Comissão Julgadora em 01 de julho de 2005.

DEDICATÓRIA

Ao meu sol, meu tesouro e minha razão de viver: minha filha Gabriela.

Mesmo nas várias ausências, você foi sempre a minha prioridade.

Perdoe os dias de mau humor, a falta de colo e de paciência nos momentos de desespero.

Por você eu suportei milhares de provas e lutei para conseguir o que hoje colho
como fruto precioso.

Te amo, Bibi!

*“As crianças enxergam anjos
onde os doutores buscam explicação”*

AGRADECIMENTOS

À Prof.a Dr.a Irene Rosemir Pelá, não somente pela sábia orientação, pioneirismo, humildade, coragem e incansável apoio na elaboração deste trabalho, como bem assinalou Divaldo P. de Lyra Júnior, meu “irmão de doutorado”, mas principalmente pela paciência, disposição, amizade e fé que me concedeu neste período ímpar de minha vida.

À Universidade Federal de Ouro Preto, pela oportunidade de realização do curso de doutorado e ao Departamento de Farmácia da Escola de Farmácia da UFOP, pela liberação total das atividades docentes para dedicação a esta pesquisa, acreditando na importância da formação científica.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro pelo PICDT.

À Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto (SP), pela permissão da realização deste trabalho.

Às farmacêuticas da Divisão de Farmácia da SMSRP pela amabilidade e presteza sempre dedicados.

Aos demais farmacêuticos, aos gerentes das Unidades de Saúde e aos técnicos das farmácias visitadas, pelo apoio fundamental.

Aos meus queridos pacientes, que gentilmente me aceitaram como “conselheira” e pesquisadora. Sem vocês este trabalho não faria sentido!

Ao Davi Casale Aragon e ao CEMEQ da FMRP/USP, pelas análises estatísticas.

Aos meus pais, Cleide e Joel, e ao Quintino, que seguraram a barra de cuidar da Bibi nas minhas ausências e também por cuidarem de mim, incentivando-me a continuar na estrada, embora fosse dolorosa a separação e a distância: momentos de saudade, de solidão e de grandes questionamentos. Muito obrigada!

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Definições de RAM	7
2.2 Incidência de RAM	13
2.3 Farmacoepidemiologia de RAM no Brasil	15
2.4 Psicotrópicos e saúde mental no Brasil e no mundo	16
2.5 Reações adversas dos psicotrópicos	20
2.6 Intervenções educacionais	22
3. OBJETIVOS	26
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	27
4.1 Desenho do estudo	27
4.2 Aspectos éticos	27
4.3 Unidades de Saúde	27
4.4 Levantamento do consumo de medicamentos psicotrópicos	28
4.5 Cálculo da amostra de pacientes	29
4.6 Tamanho da amostra por unidades de saúde	29
4.7 Pacientes	30
4.8 Método de coleta de dados: roteiro para a anamnese farmacêutica	31
4.9 Indicadores do padrão de PRM	31
4.10 Aspectos qualitativos da assistência à saúde	35
4.11 Perfil médico	36
4.12 Intervenção farmacêutica	36
4.13 Análise estatística	38
4.14 Cronograma de execução	38
5. RESULTADOS	39
5.1 Consumo de psicotrópicos na Rede Municipal de Saúde de Ribeirão Preto	39
5.2 Entrevistas Pré-Intervenção Farmacêutica (PréIF)	44
5.3 Indicadores do perfil médico	68
5.4 Intervenção farmacêutica	78
5.5 Verificação da intervenção farmacêutica	82
6. DISCUSSÃO	94
6.1 Consumo de psicotrópicos	95
6.2 Uso dos antidepressivos	98
6.3 Perfil pessoal e sócio-econômico dos pacientes	101
6.4 Reações adversas e outros PRM relacionados aos antidepressivos	103
6.5 Assistência médica	109
6.6 Intervenção Farmacêutica	111
7. CONCLUSÕES	114
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
9. ANEXOS	130

RESUMO

SEBASTIÃO, E.C.O. **Intervenção farmacêutica na qualidade assistencial e nas reações adversas da amitriptilina prescrita para pacientes ambulatoriais do Sistema Único de Saúde de Ribeirão Preto (SP)**. 2005, 170f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

Os medicamentos antidepressivos, especialmente os tricíclicos são indicados no tratamento farmacológico da depressão ou manejo de mialgias. Estes medicamentos têm sido utilizados em larga escala na rede sanitária pública do município de Ribeirão Preto, SP, Brasil. Os objetivos desta tese foram determinar o consumo dos psicotrópicos na rede pública de saúde de Ribeirão Preto, identificar os problemas relacionados com o medicamento amitriptilina (AMT), elaborar estratégias específicas de educação continuada para os médicos e verificar a resposta desta intervenção farmacêutica. Os dados de consumo foram obtidos das planilhas mensais das unidades de farmácia, arquivados na Divisão de Farmácia da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto. Para atingir os outros objetivos, esta pesquisa obteve os dados por meio de anamnese farmacêutica com os pacientes de oito unidades de saúde. Resultou na verificação da impressão dos pacientes sobre a assistência à saúde, dos fatores determinantes da prescrição de AMT, dos conhecimentos médicos sobre os problemas relacionados com este medicamento, seu comportamento quanto à assistência ao paciente e na resposta à intervenção farmacêutica, que mostrou impacto positivo. Este trabalho ainda reafirma a atenção farmacêutica como prática profissional de grande utilidade e necessidade para a melhor assistência ao paciente e como agente no uso racional do medicamento e da farmacovigilância.

Palavras-chave: Reações adversas, Amitriptilina, Intervenção farmacêutica.

ABSTRACT

SEBASTIÃO, E.C.O. **Pharmaceutical intervention at health care quality and at amitriptyline adverse drug reactions prescribed for outpatients of the United Health System of Ribeirão Preto (SP)**. 2005, 170f. Thesis (Doctoral) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

The antidepressants, specially the tricyclic ones, are indicated for the pharmacological treatment of depression and pain. These drugs have been used extensively by the public health care of Ribeirão Preto, SP, Brazil. The purposes of this thesis were: to determine the psychotropic consumption at the Health System of Ribeirão Preto, to identify the amitriptyline (AMT) adverse reactions and other related problems, to elaborate specific strategies of pharmaceutical continuing education to the physicians and to verify the response of this pharmaceutical intervention. Consumption data were obtained from monthly charts of the pharmacy sets, archived at the Pharmacy Division. To achieve the other purposes of this research, data were obtained from pharmaceutical anamnesis with patients from the health unities chosen. It resulted in verification of patients' impression about health care received, AMT prescription determinant factors, medical knowledge about problems related to this drug and their behavior and also resulted in the pharmaceutical intervention response, which showed positive impact. This research affirms the pharmaceutical care as professional practice of great utility and necessity for better patient assistance and as agent at the rational drug use and pharmacovigilance.

Key-words: Adverse drug reactions, Amitriptyline, Pharmaceutical intervention.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADT	Antidepressivos Tricíclicos
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMT	Amitriptilina
ATC	Classificação Anatômica Terapêutica Clínica
BDZ	Benzodiazepínico
DDD	Dose Diária Definida
DEF	Dicionário de Especialidades Farmacêuticas
DP	Desvio Padrão
DZP	Diazepam
EPIINFO	Banco de Dados para Informações Epidemiológicas e Estatísticas
FF	Formas Farmacêuticas
GL	Graus De Liberdade
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
<i>P</i>	Probabilidade
PréIF	Pré-Intervenção Farmacêutica
PósIF	Pós-Intervenção Farmacêutica
PRM	Problemas Relacionados com Medicamentos
RAM	Reação(ões) Adversa(s) a(os) Medicamento(s)
RAMT	Reações adversas da amitriptilina
RP	Ribeirão Preto
RR	Risco Relativo
SIHAD	Síndrome da Insuficiência do Hormônio Anti-Diurético
SM	Salário Mínimo
SMSRP	Secretaria Municipal de Saúde De Ribeirão Preto
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
SUSRP	Sistema Único de Saúde de Ribeirão Preto
UBDS	Unidade Básica Distrital de Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde
US	Unidade(s) de Saúde

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o uso incorreto do medicamento tem sido objeto de muitas preocupações ao nível da comunidade científica, apesar da carência quase absoluta em estudos independentes na área de utilização dos medicamentos, além da enorme condescendência para com os laboratórios produtores, por parte do poder público no tratamento da questão (ROZENFELD; RANGEL, 1988; ROZENFELD, 1989). É reconhecido ainda que a questão dos medicamentos, desde o ensino da terapêutica nos cursos médicos, não tem sido objeto relevante de atenção nos cursos de graduação da área da saúde (FUCHS, 1988).

No país, existem poucas instituições que forneçam, com eficiência e idoneidade, informações confiáveis sobre a farmacologia clínica e aspectos práticos da utilização dos medicamentos: são somente dezessete os Centros de Informações sobre medicamentos no país, ligados às universidades e conselho de farmácia (CFF, 2001). O governo, por sua Agência Nacional de Vigilância Sanitária, não atua no sentido da educação pública, quanto ao uso correto e apenas recentemente, têm sido tomadas algumas ações governamentais no sentido de regulamentar as propagandas dos medicamentos, na mídia. Assim, na ausência de uma fonte segura e idônea de informações, os médicos são “instruídos” por propagandas da indústria farmacêutica e os pacientes são influenciados a consumirem medicamentos em quantidades crescentes, pois as propagandas maximizam as indicações terapêuticas e os seus benefícios, ao mesmo tempo que minimizam os riscos do seu uso (PEPE et al., 1991; SEBASTIÃO, 1998, BARROS, 2000).

Apesar das instituições governamentais serem importantes atores, juntamente com outros, interligados ao uso dos medicamentos, em uma sociedade, a chamada “cadeia do medicamento” (LAPORTE et al., 1989), tal cadeia tem como eixo principal, a Figura da

prescrição, que é o elo na tríade médico - farmacêutico - paciente, interligando além das ações de cada um destes, as ações de toda uma superestrutura onde estão inseridos. Se tal prescrição medicamentosa é executada sob bases científicas e éticas aceitáveis ou desviadas, os eventos relacionados a esta prescrição terão padrões distintos, inclusive o perfil das reações adversas (RAM) preveníveis ou imprevisíveis, o que está intrinsecamente relacionado com todos os atores da cadeia dos medicamentos e suas ações específicas, até mesmo, no cumprimento ou não da terapêutica prescrita, quer seja por pessoal de enfermagem, quando os pacientes estão institucionalizados, quer seja pelos próprios pacientes em seus domicílios (HOMEDES; HUGALDE, 1994) e no entendimento da sociedade sobre o que é, para que serve o medicamento e a percepção sobre o processo saúde/doença (SEBASTIÃO, 1998).

O problema do uso (ir) racional dos medicamentos foi brilhantemente situado por Arnau e Laporte (1989), sugerindo que as prescrições resultariam em razão da freqüente ocorrência do que conceituaram ser o “reflexo espinhal” de uma prática habitual, e que é, em um sentido geral, o reflexo das atitudes médicas e suas expectativas em relação ao curso da doença e ao papel que os fármacos podem ter no seu tratamento. Porém, segundo Wood (1998), a maioria dos médicos não usa mais do que 50 medicamentos na prática cotidiana, o que promove a familiaridade com seus riscos e benefícios. Por outro lado, a maioria dos pacientes provavelmente utiliza um número ilimitado de medicamentos vendidos no balcão (os chamados, medicamentos OTC, do inglês *over the counter*). Além disto, muitos destes pacientes ainda recebem prescrições de diferentes médicos em um período de 30 dias e muitos indivíduos consomem mais de 3 ou mais diferentes fármacos (WOOD, 1998). Com este potencial de interações, as reações adversas a medicamentos (RAM) podem ser ainda mais intensificadas.

Neste ponto, convém enfatizar a importância do trabalho farmacêutico no auxílio médico e na assistência ao paciente, quer seja com atividades de assistência ou de atenção

farmacêutica, pois o processo de utilização dos medicamentos é bastante complexo, quando envolve atividades multidisciplinares. É objetivo do trabalho farmacêutico melhorar os índices custo/benefício/risco dos tratamentos, procurando ainda mudar as concepções dos seus dirigentes a respeito dos medicamentos. Esta é uma questão de suma importância, pois a implantação deste serviço pressupõe diminuição dos custos para o Sistema Sanitário (ALONSO, 1990), fator modernamente valorizado e denominado Farmacoeconomia (OMS, 1993).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), justifica e recomenda que todos os países, independente de seu nível de desenvolvimento, assegurem a utilização racional e econômica dos medicamentos, pois uma farmacoterapia apropriada permite obter uma atenção sanitária segura e econômica, evitando o uso inadequado dos fármacos, com importantes consequências, tanto para os pacientes quanto para a sociedade em geral (OMS, 1993).

No contexto atual, de elevados gastos com a saúde pública, com doenças de causas facilmente preveníveis, altos níveis de automedicação, indicações irracionais por pessoas sem formação adequada e empurroterapia, a contribuição farmacêutica repercute favoravelmente para a melhoria da situação caótica que vive este país, pois permite formular estratégias congruentes, que fomentem o uso racional desta ferramenta tecnológica, tão poderosa para a promoção, recuperação e manutenção da saúde. A intervenção farmacêutica junto aos médicos se insere neste contexto.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A tecnificação da assistência médica, fruto, principalmente, de um processo capitalista que se estendeu e se evidenciou desde a explosão farmacológica, gerada pelo desenvolvimento tecnológico trazido pela Segunda Guerra Mundial (LUNDE, 1989), gerou o “paradoxo das formações capitalistas modernas, onde nunca o homem teve tantas possibilidades de ter saúde e vida longa como tem nos dias atuais e, simultaneamente, nunca houve tantas doenças e mortes por causas evitáveis” (ROZENFELD, 1989), ou seja, vivemos em uma sociedade absolutamente medicalizada, onde, como bem o diz Temporão (1986): “surtem olhos terapêuticos e preventivos no trabalho, no amor, no lazer e na dor. Como se para a medicina as pessoas saudáveis o fossem apenas em aparência, e no fundo pacientes que não se conhecem”. Este contexto conforma um mundo, onde o medicamento, antes de ser um objeto de consumo qualquer, é percebido misticamente como “um objeto mágico” (DUPUY; KARSENTY, 1974), obrigatório para remediar todas e quaisquer mazelas humanas. Esta visão sobre o que é o medicamento é um dos determinantes no seu consumo/uso (SEBASTIÃO, 1997) assim como é um dos determinantes da alta ocorrência de iatrogenias.

Historicamente pode ser observado que, durante muito tempo, os medicamentos foram utilizados olhando apenas os seus benefícios e indicações terapêuticas, não levando em consideração o risco efetivo ou potencial de suas utilizações (SEBASTIÃO, 1997). Inserida num contexto capitalista, a relação dialética consumo/produção, segundo o pensamento marxista demonstrou que a produção não está limitada a fornecer um objeto material para a necessidade, ou consumo, mas origina uma necessidade a um objeto material. Esta relação também atingiu o campo da saúde, onde os mecanismos propagandísticos da indústria tornaram esta relação cada vez mais clara, gerando a necessidade de consumo do medicamento, crescente e diretamente proporcional à produção de novos fármacos.

Dois episódios historicamente importantes foram apontados como eventos que marcaram mudanças em direção ao maior rigor nos processos de controle da comercialização e do uso dos medicamentos:

1) mais de uma centena de mortes, na década de 30, associadas ao uso do dietilenoglicol como solvente de um xarope de sulfanilamida, nos Estados Unidos da América (EUA)

2) nos anos 60, a epidemia de focomelia produzida pelo uso da talidomida durante a gravidez (LEE; HERZSTEIN, 1986). Acontecimentos como estes, associados ao crescimento da consciência de cidadania e dos direitos dos consumidores, tornaram imperativo o conhecimento mais preciso sobre os fármacos a serem utilizados pela população, bem como sobre a investigação das causas e conseqüências do consumo dos medicamentos em grande escala (PERINI et al., 1996).

A grande era da terapia pelos medicamentos, estabelecida pelos avanços da indústria farmacêutica a partir dos anos 40, além dos evidentes resultados positivos, trouxeram consigo uma série de problemas denominados "inquietantes": "a avalanche de novos produtos de prescrição, que a cada ano são introduzidos, o vasto incremento na promoção da medicina, a crescente confusão entre os que receitam, o impacto da publicidade dos fármacos nas políticas editoriais das revistas médicas, os sólidos vínculos entre a indústria farmacêutica e os líderes da medicina organizada, assim como a profunda intervenção da indústria, seja por acidente, ou intencionalmente, na educação médica" (SILVERMAN; LEE, 1983). Tais problemas vêm determinando, adicionalmente a outros, a forma de utilização e de percepção sobre medicamentos pela sociedade. Dentro de outros fatores determinantes, pode ser destacada a insuficiência de estudos epidemiológicos do medicamento, que possam orientar a conduta terapêutica de modo a reduzir os riscos de iatrogenias ou doenças causadas por RAM. Existem fármacos proibidos em outros países, cuja liberação no Brasil não está

alicerçada em parâmetros farmacodinâmicos, farmacocinéticos e epidemiológicos e não há indicadores da elaboração de trabalhos direcionados para elucidar as questões daí decorrentes. Concorre ainda para agravar este quadro de irracionalidade, a falta de fornecimento de informações sistematizadas aos profissionais de saúde e à sociedade, por órgãos não comprometidos com a produção/comercialização dos medicamentos. Sebastião (1997) verificou que a literatura comumente utilizada pelos profissionais foi sempre produzida pela indústria farmacêutica, como o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) e o material promocional que, além de tudo, como diversos estudos demonstraram, omitiram dados sobre RAM e superestimaram as indicações dos produtos segundo os interesses dos produtores, quando dirigidos aos países em desenvolvimento. O Setor Público, teoricamente imparcial e por esta característica o indicado para organizar e divulgar informações sobre medicamentos para o setor saúde, não tem desenvolvido atividades sistemáticas que contribuam para a mudança desta situação, à exceção do “Memento Terapêutico” da Central de Medicamentos do Ministério da Saúde (VITAL, 1996).

O resultado de todo esse processo fez nascer um movimento profissional, iniciado na década de 60, que ao questionar sua formação, suas ações e um mercado com um fluxo ilimitado de medicamentos, criou mecanismos para corrigir os problemas relacionados com medicamentos (PRM) e permitir que os farmacêuticos participassem novamente da equipe de saúde, usando seus conhecimentos para melhorar o cuidado ao paciente (HEPLER, 1987).

Estes PRM compreendem todo e qualquer evento advindo da utilização adequada ou não de medicamentos, tais como a não utilização da medicação prescrita, erros de administração, RAM, interações medicamentosas, entre outros.

Estudos epidemiológicos de RAM são de muito auxílio na avaliação da magnitude do problema, no cálculo da taxa de reações aos medicamentos e na caracterização de alguns dos determinantes (WOOD, 1998). Desta forma, o conhecimento destas reações,

conseqüentes do uso de fármacos, contribui para a promoção do uso racional desses medicamentos, pois podem servir de base para formulações estratégicas (OMS, 1993).

As RAM ainda constituem um problema importante na prática do profissional da área da saúde, pois afetam negativamente a qualidade de vida do paciente, influenciam na perda de confiança para com o médico, aumentam os custos, podendo também atrasar os tratamentos, pois podem ser confundidas com outras enfermidades de base (BATES et al., 1995; OBERG, 1999). Está bem estabelecido que as RAM são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e até mesmo de óbito, sem, entretanto, existirem estratégias de monitoração ou mesmo estudos descritivos para situarem o problema em nosso país.

2.1 DEFINIÇÕES DE RAM

De acordo com Capellá; Laporte (1989), os termos "reação adversa", "efeito indesejável" e "doença iatrogênica" são equivalentes e correspondentes. Ainda, com relação às RAM, nos artigos científicos, diversos outros termos são empregados e mesmo entre os diversos profissionais da saúde, como: *side effects*, *secondary effects*, *adverse reactions*, *untoward reactions*, *unwanted reactions*, *drug induced diseases* e outros, resultantes da própria dificuldade conceitual e problemas de traduções. Assim esta variedade de termos provoca sua má utilização, com conseqüente freqüência de equívocos conceituais (ROZENFELD, 1998), provocando uma verdadeira “Torre de Babel”.

Por isto, há dificuldade para definir o que sejam RAM. Na busca de definição mais acurada, diversos pesquisadores procuraram atingir o conceito pela explicitação dos mecanismos de produção, de classificação por gravidade ou escalas de causalidade. Na verdade, o conceito acabou por ser um misto de classificações, como pode ser visto na definição proposta pela OMS: "qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional,

que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem, para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade" (WHO, 1966). O órgão regulamentador de alimentos e medicamentos, nos EUA, o *Food and Drug Administration* (FDA), definiu RAM como "qualquer evento adverso associado com o uso de medicamentos em humanos, incluindo o seguinte: 1. um evento adverso conseqüente do curso do uso de um produto na prática profissional; 2. um evento adverso conseqüente de sobredoses medicamentosas; 3. um evento adverso conseqüente de abuso de medicamentos; 4. um evento adverso conseqüente de retirada/abstinência; 5. qualquer fracasso significativo de uma ação farmacológica esperada". Esta definição alcançou o nível federal e é a utilizada pelo Code of Federal Regulations (NELSON, 1988).

A mais notável distinção entre os dois conceitos emitidos pelas duas entidades internacionais foi feita pelo FDA, a que inclui as reações devidas às sobredoses, enquanto que a definição da OMS se aplica somente às reações que ocorrem em doses normalmente usadas em humanos, ou seja, a definição da OMS incluiu apenas as reações decorrentes do uso adequado dos medicamentos. Tais aspectos não podem ser desconsiderados, pois, é conhecido que 25 a 50% dos pacientes, podem cometer erros na administração de seus próprios medicamentos (WOOD, 1998), ou seja, na verdade, a maior parte das doenças iatrogênicas preveníveis são decorrentes de erros em seu uso. Por isso, o principal escopo da definição do FDA reflete seu uso prático na vigilância pós-*marketing* pelos fabricantes, com aplicação na aprovação de regulamentação de novos fármacos, pois amplia a definição e inclui certos danos conseqüentes de equívocos de utilização que a OMS não considera como sendo RAM.

Assim, embora diversos estudos utilizem a definição da OMS, do FDA ou ainda possam criar suas próprias definições de RAM para detectar e conhecer seu perfil, ou seja, independente da definição adotada, este conhecimento deve passar necessariamente pela

caracterização da reação adversa, como a classificação por: gravidade, mecanismos de produção e/ou escalas de causalidade (EDWARDS; ARONSON, 2000).

a) Classificações e categorizações de RAM

i) Gravidade

De acordo com a gravidade, as RAM podem ser classificadas (NARANJO; BUSTO, 1991; PEARSON et al., 1994) em: leves, moderadas, graves ou letais. As RAM leves não requerem tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do medicamento; as moderadas exigem modificação da terapêutica medicamentosa e, apesar de não ser necessária a suspensão da medicação agressora, podem prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico; as RAM graves são potencialmente fatais, requerem a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requerem hospitalização ou prolongam a estadia de pacientes já internados; já as RAM letais são assim consideradas quando contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente.

ii) Mecanismo de produção de RAM

Pela sobreposição dos aspectos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos (do tipo de lesão anatômica, bioquímica, funcional, da localização da lesão e do subgrupo da população afetada) é difícil identificar o mecanismo de produção de uma reação adversa (CAPELLÁ; LAPORTE, 1989).

Rawlins; Thompson (1981) propuseram a categorização clássica do mecanismo das RAM como do tipo A ou tipo B. As reações do tipo A (aumentadas), são aquelas que

resultam da ação exagerada, mas normal de um medicamento (ex: bradicardia causada por propranolol). São dose-dependentes e previsíveis, pois são baseadas na farmacologia do medicamento. Assim sendo, são reações comuns e esperadas. As reações do Tipo B (bizarras), foram definidas como efeitos aberrantes, não relacionados com a farmacologia normal do medicamento (ex: anafilaxia devido à penicilina), são dose-independentes e por isso, imprevisíveis e incomuns (baixa morbidade e alta mortalidade).

Desta categorização clássica, surgiram variações como as recentes classificações propostas por Wills e Brown (1999) e Meyboom, Lindquist e Egberts (2000).

Segundo Wills e Brown (1999), as RAM poderiam ser categorizadas como dos seguintes tipos:

1) Tipo A: são RAM relacionadas com a dose do medicamento, podendo ser previsível com o conhecimento do mecanismo de ação da medicação ou excipiente. Ocorrem somente enquanto o indivíduo está usando a medicação e desaparecem com a retirada da mesma e acontecem com alta incidência. Exemplo: taquicardia com o uso de broncodilatador β -agonista não seletivo;

2) Tipo B: RAM farmacologicamente previsíveis que envolvem interação do microorganismo com o hospedeiro e desaparecem com a retirada do medicamento. Exemplos: antibióticos selecionando cepas resistentes, superinfecção, açúcares contidos nos medicamentos causando cárie dentária;

3) Tipo C: causadas por características químicas e pela concentração do agente agressor e não pelo efeito farmacológico do medicamento. Exemplos: Flebite com injetáveis, queimadura por ácidos, lesão gastrointestinal por irritante local;

4) Tipo D: RAM que acontecem em consequência do método de administração da medicação ou pela natureza física da preparação (formulação). Retirada a medicação ou

alterada a formulação, cessa a RAM. Exemplos: inflamação ou fibrose em torno de implantes ou infecção no sítio de uma injeção;

5) Tipo E: são RAM que são caracterizadas por manifestações de retirada, que ocorrem após a suspensão da medicação ou redução da dose. A reintrodução da medicação pode melhorar o sintoma e são farmacologicamente previsíveis. Exemplos: Síndrome de abstinência que ocorrem com a retirada abrupta de opióides, benzodiazepínicos (BDZ), antidepressivos tricíclicos (ADT), nicotina, β -bloqueadores e clonidina.

6) Tipo F: são reações que ocorrem somente em indivíduos susceptíveis, geneticamente determinadas. Estas desaparecem com a retirada do medicamento. Exemplos: hemólise com o uso de sulfonamidas em indivíduos com deficiência de G6PD, porfíria;

7) Tipo G: são RAM genotóxicas, causadas por medicamentos que promovem danos genéticos irreversíveis. Exemplo: talidomida provocando focomelia;

8) Tipo H: RAM decorrentes da ativação do sistema imune, não são farmacologicamente previsíveis, não são relacionadas à dose e desaparecem com a retirada da droga. Exemplo: choque anafilático por penicilina;

9) Tipo U: RAM não classificadas nos tipos anteriormente citados.

Meyboom, Lindquist e Egberts (2000), um grupo de pesquisadores ligados ao Centro Colaborador para Monitoração Internacional de Medicamentos de Uppsala, ligado a OMS, propuseram uma classificação para as RAM, nas quais poderiam ser agrupadas aos tipos A e B da proposta de Rawlins e Thompson, (1981), mais um tipo de classificação, a de tipo C, que seriam reações com mecanismo desconhecido, sem referência temporal sugestiva, difíceis de serem reproduzidas experimentalmente, mas que possuem alta incidência histórica, ou seja, com aumento relativamente alto da ocorrência em paciente expostos, quando

comparado com a baixa frequência nos pacientes não-expostos a um determinado medicamento.

iii) Causalidade e algoritmos de imputabilidade

Como o efeito benéfico dos medicamentos, infelizmente, está sempre acompanhado do risco de ocorrência de RAM indesejadas, e a morbidade/mortalidade destes efeitos indesejados normalmente podem representar um problema no diagnóstico, pois podem envolver vários órgãos e sistemas do organismo e são frequentemente confundidos como sinais de outras doenças, mas não identificados especificamente como RAM (WOOD, 1998), são necessários métodos de abordagem de sinais e sintomas para que seja determinado a causalidade (evidência da associação entre o efeito e o medicamento). Assim, em relação ao processo de detecção em si e na busca de métodos mais simples para uso de não-especialistas, alguns pesquisadores criaram escalas de probabilidades de imputabilidade. São os chamados algoritmos de causalidade, que são baseados em critérios para a avaliação das RAM (KARCH; LASAGNA, 1977; NARANJO et al. 1981; BEGAUD et al. 1982), permitem estabelecer dados de incidência mais acurados, facilitam as atividades epidemiológicas e de monitoramento e a tomada de decisão política (ROZENFELD, 1998). Nestes termos, os algoritmos propõem um sistema de pontuação, que envolve a sequência temporal e a relação causa-efeito de tal forma que possam ser classificadas como definidas, prováveis, possíveis ou duvidosas.

Em resumo, todas estas classificações buscaram, como descrito acima, a melhor caracterização da reação adversa, o que pode ocorrer segundo a probabilidade, o mecanismo e a gravidade, o que, em leitura final, causará impacto na saúde dos pacientes e na sua

experiência com os medicamentos e também impacto nos serviços de saúde onde possam ser aplicados.

2.2 INCIDÊNCIA DE RAM

A estimativa das taxas de ocorrência de RAM durante a hospitalização foi de 30% há quase 30 anos atrás (JICK, 1974). Há uma controvérsia entre as incidências já publicadas, variando entre 1,5 a 35%, dependendo do rigor metodológico (CLASSEN et al., 1997; ARTILES et al., 1999).

Manasse (1989) em uma extensa revisão da literatura, concluiu que 12.000 mortes e 15.000 hospitalizações devido as RAM foram notificadas ao FDA, em 1987, porém, essas RAM notificadas representaram somente uma pequena fração, em torno de 10% do número real. Esta meta-análise de 39 estudos realizados nos EUA, publicada em 1998, mostrou que as RAM letais aos medicamentos estão entre a sexta e quarta causa de mortes, com uma frequência de ocorrência de eventos graves de 6,7% (LAZAROU et al., 1998; GRUCHALLA, 2000).

As taxas de RAM que causaram admissão hospitalar segundo a revisão de Manasse, variaram de 0,66 a 17,8%, nos artigos levantados entre os anos de 1964 a 1984, com média de 7,4%, sendo maiores as taxas encontradas quando os estudos foram prospectivos. Há que ser considerado nestes casos de admissões por RAM, que normalmente as pessoas que procuram hospitais são aquelas que experimentaram reações incomuns, inesperadas e/ou de gravidade elevada. Assim, é importante conhecer também o perfil de incidência de RAM em ambiente ambulatorial.

A revisão de Manasse mostra que até o ano de 1989, mais de 80% das 400 mil notificações espontâneas que o FDA recebeu foram relativas às RAM não-hospitalares e relatadas por profissionais de saúde. Este autor também fez uma revisão dos artigos

publicados sobre a ocorrência de RAM em pacientes ambulatoriais nos EUA, Inglaterra, Nova Zelândia e Canadá, de 1973 a 1986, cujos resultados mostraram, que também, a este nível, existiram muitas variações nas frequências de pacientes que experimentaram RAM (de 1,7 a 50,6%), ou seja, os resultados são determinados pelo desenho dos estudos, onde aqueles de seguimento ou monitoração ativa de pacientes, por inquéritos no pré ou pós consulta, mostraram ser mais efetivos para a detecção de RAM do que os estudos passivos ou de notificação espontânea.

Embora os cálculos obtidos a partir da simples agregação de todos estes valores, levantados dos artigos objetos de estudo da revisão de Manasse (1989), sejam de baixo valor estatístico, é interessante observar que a taxa média foi 22,3%, endossando a afirmativa de Wood (1998) de que, no âmbito não hospitalar, estudos retrospectivos revelaram que, de maneira geral, 20% dos pacientes ambulatoriais experimentaram RAM.

Segundo Bates et al. (1995), uma taxa de 6,5% de RAM confirmadas e 5,5% potenciais foram observadas em admissões não-obstétricas de 11 hospitais americanos num período de 6 meses, onde as reações mais graves foram consideradas preveníveis (42%) e para cada RAM prevenível, ocorriam cerca de três RAM potenciais. Este estudo confirmou a afirmativa de que as RAM constituem na principal causa de danos iatrogênicos aos pacientes que necessitam hospitalização, embora grande parte destes danos possa ser evitada.

A meta-análise realizada por Lazarou et al. (1998) demonstrou que a incidência de RAM (de qualquer severidade) nos EUA, durante hospitalização foi de 15,1%. Contudo, destas reações, que ocorreram durante a hospitalização, 13% acabaram levando ao aparecimento de problemas bastante severos, embora 42% destes problemas severos fossem preveníveis e do total de reações, 28% foram consideradas reações que poderiam ter sido evitadas (BATES et al., 1995). Os prescritores, dispensadores e pacientes, na maioria das vezes, não estão informados ou mesmo atentos para a ocorrência de RAM, apesar de que esta

ocorrência possa contribuir para aumentar os custos de permanência dos pacientes no ambiente hospitalar (CLASSEN et al., 1997), sobretudo aqueles oriundos do uso crônico, tendo implicações negativas na melhoria da entidade nosológica que está sendo tratada.

A razão para tal incidência de RAM parece ser devido a que pacientes hospitalizados recebem em média, 10 diferentes medicamentos. Quanto mais doente o paciente, maior número de medicamentos pode ser administrado e maior a probabilidade de ocorrência de RAM e de interações medicamentosas entre os mesmos. Júlià e Clapés (1999) relataram que a probabilidade de que possam ocorrer efeitos adversos decorrentes das interações medicamentosas em pacientes cuja prescrição contendo até cinco fármacos, foi de 4%, com o uso concomitante de 6 a 10 fármacos foi 10% e podendo chegar a 54% se prescritos de 16 a 20 medicamentos. Neste contexto, parece lógico pensar, embora paradoxal, que quanto mais doente for o paciente internado, mais doente ficará ao receber tanta medicação! Paradoxal, pois pressupõe que a tendência do paciente internado seja recuperar sua saúde e bem-estar...

2.3 FARMACOEPIDEMIOLOGIA DE RAM NO BRASIL

No Brasil, não foram encontrados estudos específicos que tenham demonstrado a frequência de RAM em pacientes ambulatoriais, devido ao simples fato de que nosso país não ter contado, até recentemente, com um sistema nacional de farmacovigilância, que desenvolvesse e incentivasse a pesquisa e a monitoração de RAM. Coelho et al. (1991), foram os primeiros brasileiros a lançar o alerta internacional sobre o uso indevido do misoprostol à partir de estudo do uso de abortifacientes, em farmácias, e, desta carta ao editor, surgiram vários estudos de farmacovigilância no sentido de comprovar a ocorrência de malformações congênitas devido à exposição, in útero, ao misoprostol (GONZALEZ et al., 1993; PASTUSZAK et al., 1998; SCHULER et al., 1999).

Alguns trabalhos farmacoepidemiológicos foram encontrados no âmbito específico dos estudos de utilização de medicamentos no Brasil, mas devem ser vistos como iniciativas isoladas e regionais. Alguns exemplos: Soibelman et al. (1986) estudaram a indicação de medicamentos por balconistas de farmácia em Porto Alegre, RS. Ainda nesta cidade, Dalla Costa et al. (1988) estudaram a comercialização de medicamentos em bares, lanchonetes e armazéns. Simões e Farache Filho (1988) estudaram o consumo de medicamentos na capital de São Paulo. Beria et al. (1993) desenvolveram estudo, investigando padrões de consumo de medicamentos por crianças e seus fatores determinantes, em Pelotas, Rio Grande do Sul. Pepe et al. (1991) estudaram a oferta de medicamentos e mercado benzodiazepínico, no Brasil. Sebastião (1997) estudou o consumo de medicamentos veterinários excretáveis pelo leite e os possíveis riscos para a saúde pública do consumo de resíduos, em Belo Horizonte, Minas Gerais. Mosegui et al. (1999) estudaram a qualidade do uso de medicamentos em idosos, na capital do Rio de Janeiro.

Assim, é necessário reconhecer a importância de estudar RAM de medicamentos para o setor da saúde, especialmente as RAM daqueles utilizados na terapêutica da saúde mental, pois estas reações envolvem vários órgãos e sistemas no organismo e são freqüentemente confundidas como sinais de outras doenças (WOOD, 1998) e assim se tratadas, muitas vezes com nova medicação, podem perpetuar o problema de doenças iatrogênicas.

2.4 PSICOTRÓPICOS E SAÚDE MENTAL NO BRASIL E NO MUNDO

Desordens mentais são altamente prevalentes na prática médica e existem estudos que demonstraram que, freqüentemente, não são diagnosticadas e não são tratadas. Assim, podem ser apresentadas, tanto como desordens primárias, como co-morbidade (REUS, 1998).

Em contraponto ao dito acima, temos fato inequívoco do largo consumo mundial de medicamentos psicotrópicos, particularmente os benzodiazepínicos.

A OMS define saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social”, onde nenhum destes aspectos seja negligenciado em favor do outro (WHO, 1990). Para isto, é necessário que o sistema de saúde faça uma abordagem holística, tanto do indivíduo como da sociedade. Contudo, o Sistema Sanitário atual, muitas vezes, negligencia o treinamento de profissionais de saúde para a atenção, o cuidado com a saúde mental e social da população: a OMS divulgou, em abril de 2001, um documento resultante de uma pesquisa, no qual afirmou que 78 países não possuíam nenhum tipo de atenção à saúde mental, 37 não possuíam legislação específica sobre esta, 69 outros não possuíam sistemas de atenção à comunidade e em 73 países o tratamento para desordens mentais graves não eram disponíveis para a atenção primária. Por isso, a introdução de programas de saúde mental em atenção primária é essencial, pois cerca de 400 milhões das pessoas vivas no mundo hoje, sofrem de desordens mentais ou de problemas psicossociais, como aqueles relacionados com o abuso de drogas ou de álcool (WHO, 2001).

Nos EUA, na década de 90 (WELLS et al., 1999) de 40 a 60% dos pacientes deprimidos receberam atenção sanitária de médicos generalistas. Embora o uso de fármacos no tratamento das doenças psiquiátricas seja complicado pelas incertezas características desta clínica (ROZENFELD; PEPE, 1992; KRUSZEWSKI, 2000), existem alguns esforços no sentido de se estabelecerem critérios e categorização de diagnósticos, criação de questionários para diagnóstico diferencial, para facilitar e melhorar a abordagem do médico generalista e do especialista, no intuito de evitar ou diminuir disfunções significativas nos âmbitos social, ocupacional ou outras áreas importantes do convívio humano (WILLIAMS et al., 2000). Contudo, somente estas ferramentas não são suficientes para garantir que um bom tratamento será feito. É necessário também treinamento específico dos médicos, em psiquiatria, com

relação ao seu âmbito de trabalho (ambulatorial ou hospitalar) para que a abordagem dos pacientes, o diagnóstico e tratamento sejam adequados e consequentemente, melhorem a qualidade de vida dos pacientes (NICHOLS; BROWN, 2000).

São vários os fatores determinantes do aumento do número de prescrições e consumo de medicamentos psicotrópicos, entre eles, os antidepressivos. Para se ter uma idéia do elevado consumo atual de medicamentos para o SNC, vejamos alguns exemplos: um estudo realizado na Alemanha (FICHTER et al., 1989) mostrou que 6,9% da população acima de 15 anos, de uma comunidade da Bavária, utilizou benzodiazepínicos, 3,6% utilizou barbitúricos, 2,2% utilizou opióides (principalmente codeína), 1,8% utilizou neuroléptico e 1,5% um antidepressivo, pelo menos uma vez nas últimas 4 semanas anteriores à entrevista. Na Dinamarca, de 1991 a 1993, o uso de antidepressivos foi estudado, chegando a um aumento na prevalência anual deste consumo de 1,6% para 2,0% (ROSHOLM et al., 1997). No Reino Unido, 3,5% da população acima de 15 anos utilizou psicotrópicos, sendo hipnóticos os mais consumidos (1,0%), seguido de antidepressivos (1,1%) e ansiolíticos (0,8%) no período de 1 ano. Os clínicos gerais foram os principais prescritores (acima de 80% para cada classe) (OHAYON et al., 1998). Na Espanha, foi verificado que o uso de antidepressivos aumentou de 2,7 Doses Diárias Definidas (DDD)/1000 habitantes/dia, em 1985, para 9,3 DDD/1000 habitantes/dia, em 1994, o que significou aumento de 247% (ALONSO et al., 1998). Outro estudo detectou que 12,5% dos adultos das Ilhas Canárias consumiram tranquilizantes (LUJÁN et al., 1999). Na Comunidade Autónoma de Extremadura, os psicoféuticos, entre idosos, foram consumidos por 13,2% da população estudada (ZAMORANO et al., 1999).

Alguns outros estudos de revisão foram realizados recentemente para verificar o consumo/uso de drogas, entre elas, os psicotrópicos na Europa (ELEKES; KOVACS, 2002) e nos EUA (SAFER et al., 2003).

No Brasil, Carlini e Mansur (1986), estudaram o consumo das substâncias psicoativas por adolescentes, na capital paulista e observaram que as anfetaminas, os tranquilizantes e os barbitúricos foram consumidos nas frequências de 4,1; 7,8 e 2,2%, respectivamente. Ainda na capital paulista, outro estudo (MARI et al., 1993) observou, durante 1 ano que 10,2% dos habitantes consumiam psicotrópicos, com uma taxa de consumo de tranquilizantes de 8,0%, sendo os clínicos gerais os maiores prescritores (46,9%), seguidos por cardiologistas (15,3%). Muza et al., (1997) realizaram um estudo similar, entre adolescentes no interior paulista (Ribeirão Preto) e viram que o uso de alguns medicamentos, como drogas de abuso (xaropes, anticolinérgicos, anfetaminas, tranquilizantes e barbitúricos), foi utilizado na frequência de 10,5%, mas não estratificaram o consumo por substâncias. Ainda, entre adolescentes paulistas, alguns outros inquéritos epidemiológicos têm sido realizados com o objetivo de estudar as prevalências de uso de drogas, entre estas, os medicamentos. (ALMEIDA; SILVA, 2003; TAVARES et al., 2003). Em Pelotas (RS), DeLima et al., (1999) observaram um consumo de psicotrópicos de 11,9% dos indivíduos, sendo os BDZ os mais consumidos (8%). No Rio de Janeiro, o consumo de psicolépticos entre idosos foi de 6,1% (MONSEGUI et al., 1999). Também entre mulheres idosas, nesta cidade, outro estudo, um ano mais tarde, mostrou que o consumo de BDZ foi de 21,3% (HUF et al., 2000). Porém, este consumo é histórico e mostra que no Brasil de 1971, os psicotrópicos constituíram o segundo grupo mais prescrito nas consultas médicas, enquanto os tranquilizantes representaram 3,1% e os hipnóticos 0,4% do total de medicamentos consumidos pela população, mostrando que desde aquela época, os ansiolíticos foram prescritos e usados de maneira excessiva por uma pequena parcela da população, pois o acesso aos serviços de saúde de então, não era tão amplo (PEPE et al., 1991). Em Minas Gerais (CHAIMOWICZ et al., 2000), em um estudo, com idosos, mostrou que 9,3% da população estudada, utilizou BDZ de meia-vida longa, 4,4% utilizou anticonvulsivantes

(principalmente barbituratos) e 2,5% antidepressivos tricíclicos. Giusti et al., (2002) recentemente estudaram o consumo de drogas psicoativas, incluindo os BDZ, entre adolescentes paulistas, com relação ao gênero, verificando não haver diferença entre sexo e tempo de início ou tipo de substância utilizada. Porém, verificaram diferença significativa do uso de BDZ com relação ao sexo: com a tendência de moças utilizarem mais estes medicamentos que os rapazes.

Deste modo, levando em conta tal frequência de consumo e de prescrição de medicamentos psicotrópicos, os médicos devem ser preparados a iniciar prontamente um diagnóstico e um plano terapêutico das desordens mentais para assegurar que a demanda dos pacientes seja real, avaliar a necessidade de uso de medicamentos para o SNC e se assim for, que estes recebam medicação adequada e que tenham o melhor resultado possível, melhorando sua qualidade de vida nos aspectos físico, mental e social.

2.5 REAÇÕES ADVERSAS DOS PSICOTRÓPICOS

O Brasil possui um programa de saúde mental dentro da filosofia do Sistema Único de Saúde - SUS (MS, 2001), que tem como propósito, garantir que a população tenha acesso ao atendimento médico e aos medicamentos e, de uma Política Nacional de Medicamentos, que tem como propósito “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais” (SPS, 2000).

A reforma psiquiátrica em Ribeirão Preto, orientada por lei específica e decorrente do movimento nacional de humanização do tratamento de doenças mentais, estabeleceu um perfil municipal de assistência psiquiátrica, que conta atualmente com rede integrada e hierarquizada, de atenção primária à hospitalar (SMS, 2001). Apesar da diminuição do

número de internações por emergências psiquiátricas, no município, as patologias permaneceram como problema de saúde pública.

Os medicamentos em saúde mental podem ser selecionados de acordo com a necessidade e patologia em questão, isoladamente ou associados. Os medicamentos antidepressivos (tricíclicos, inibidores de recaptação de serotonina, inibidores da MAO), os ansiolíticos benzodiazepínicos ou não-diazepínicos, os anticonvulsivantes, os antipsicóticos, os antimaníacos (carbonato de lítio, valproato ou ácido valpróico), podem ser utilizados com boa resposta clínica, senão completa remissão dos sintomas, quando utilizados por tempo adequado. Contudo, tais medicamentos também não estão livres de produzirem RAM.

As RAM são, em certos casos, as causas mais determinantes de abandono da terapia, quer por opção própria (do paciente) ou por influência de terceiros (por exemplo, familiares). Algumas RAM relacionadas a estes medicamentos podem ser citadas como diminuidoras da qualidade de vida dos pacientes e portanto, determinantes do abandono: disfunção sexual, com diminuição da libido, da frequência e qualidade das relações sexuais e sintomas extrapiramidais como: distonia, acatisia e acinesia, sonolência excessiva, com apatia e desinteresse, ou o contrário, extrema irritabilidade, insônia, agitação e nervosismo, náuseas, vômitos e diarreia, em alguns casos movimentos involuntários e confusão mental.

Neste ponto, é interessante citar que um grande número de RAM de outros fármacos que não necessariamente atuam no SNC está relacionado com efeitos neste sistema, o que enfatiza a necessidade do conhecimento por parte dos médicos e clínicos gerais sobre o uso dos medicamentos. Por exemplo, alguns medicamentos podem causar depressão iatrogênica, facilmente confundida com desordem mental principal como os β -bloqueadores, metildopa, estrógenos, corticóides, metoclopramida. Psicoses podem ser causadas por digoxina, isoniazida, antiinflamatórios-não-esteroidais, entre outros. Mania pode ser iatrogenicamente produzida por corticóides, inibidores da MAO, levodopa, entre outros.

Delírios podem ser iatrogenicamente produzidos por antiarrítmicos, antidepressivos, corticóides, antagonistas de receptor H₂, entre outros (BISHOP; LEE, 1998). Epilepsia pode ser exacerbada ou crises convulsivas podem ser produzidas iatrogenicamente após uso de isoniazida, medicamentos anti-inflamatórios-não-esteroidais, contraceptivos orais, teofilina, algumas vacinas, entre outros e Síndrome de Parkinson pode ser produzida ou exacerbada com o uso de antagonistas dos canais de cálcio, metildopa e antidepressivos tricíclicos, para citar alguns (THOMSON; LEE, 1998).

Dentre os medicamentos antidepressivos tricíclicos, a amitriptilina (AMT), tem sido destacada pelo grande consumo empiricamente observado, decorrente da prescrição pelos médicos da Rede Municipal de Saúde de Ribeirão Preto e sua dispensação pelos serviços de Farmácia da SMS. Assim sendo, em função do exposto anteriormente, este fármaco foi objeto do presente estudo, tendo sido escolhido como medicamento-alvo, dentre todos os psicotrópicos.

2.6 INTERVENÇÕES EDUCACIONAIS

Muitos estudos de intervenção e técnicas de educação continuada têm sido desenvolvidos e realizados ao longo do tempo, para melhorar a qualidade da prescrição e assistência médica. Podemos citar, como exemplos, os estudos de Gorell e Olszewski, que em 1966, já discutiam o papel do farmacêutico hospitalar na educação de médicos. Mannig et al. (1980) desenvolveram técnicas menos intrusivas e caras para determinar as necessidades educacionais dos médicos e promover a atualização destes profissionais. Covinski (1981) observou a eficácia da provisão de instruções farmacológicas aos prescritores. Manning et al. (1986) observaram que mudanças comportamentais ocorreram nas práticas de prescrição por meio de educação continuada. Hallas et al. (1993) estudaram os resultados de um programa de

intervenção também educacional, em admissões hospitalares relacionadas com medicamentos. Em 1995, Vires et al. elaboraram e executaram um curso de pequena duração em farmacoterapia para estudantes de medicina e viram o impacto ou aumento na habilidade dos futuros médicos em resolver (de forma escrita) os problemas dos pacientes. Ainda em 1995, Yakota discutiu que “a farmacologia clínica deveria ser um componente essencial dos programas de estudo modernos da medicina, pois existe um abismo entre a ciência básica da farmacologia e sua aplicação na terapêutica prática”, afirmando que a educação continuada dos médicos, no modelo participativo, é estratégia eficaz para promover o uso racional de medicamentos e a prescrição.

Um ensaio aleatório e controlado na Zâmbia, foi realizado por Bexel et al. (1996), na forma de três seminários, para avaliar a qualidade do manejo do paciente e o uso racional dos medicamentos, comprovando sua influencia no comportamento dos prescritores. A intervenção educacional desenvolvida por Sleath e Collins (1997) para melhorar a prescrição, a longo prazo, de sedativos mostrou que os médicos necessitam ser melhor treinados quanto às questões não farmacológicas e para lidar com pacientes que necessitam de substancias controladas.

Clarck et al. (1998) estudaram, com ensaio aleatório e controlado, o impacto da educação médica nos resultados apresentados pelos pacientes. Verificaram significativo impacto na prescrição e comportamento dos médicos, com favoráveis respostas clínicas dos pacientes e redução da utilização do sistema de saúde. Também em 1998, Burtonwood et al. observaram a mudança comportamental dos prescritores, por meio de intervenções farmacêuticas nas prescrições médicas e afirmam o papel importante do farmacêutico clínico na prática médica. Ainda neste ano, Geoghegan et al. observaram melhoras nos padrões de prescrição médica após reuniões com farmacêuticos comunitários.

Lundborg et al. (1999) desenharam e implementaram uma intervenção educacional para médicos de clínica na atenção primária na Suécia combinando casos simulados com prescrição. Ainda em 1999, Jackson et al. desenvolveram um estudo no qual a intervenção educacional (por cerca de 13 meses) envolvia uma equipe multidisciplinar (farmacêutico inclusive) e observaram influência positiva desta intervenção na prescrição dos clínicos e no manejo dos problemas surgidos.

Em 2000, Parr et al. discutiram e estudaram, mais uma vez, a importância da educação e interação multiprofissional no benefício ao paciente. Em 2001, Eijk et al. compararam efeitos intervencionais distintos na prescrição específica de antidepressivos altamente anticolinérgicos para idosos e concluíram na importância da educação continuada. Uma intervenção em forma de educação continuada dos médicos, realizada em 2001 por MacDonald e Ferguson, no Hospital John Hunter em Newcastle, mostrou sua significância na alteração do uso de antibióticos com significativa alteração dos hábitos de prescrição.

Em 2003, Sellors et al. estudaram o impacto de um programa de consulta farmacêutica por médicos de família e seus pacientes idosos, com relação ao uso do sistema de saúde e custos, mas não obtiveram resultados estatisticamente significantes, embora os médicos se mostrassem abertos a interação com os farmacêuticos.

Desta forma, pode ser observado que existe uma grande variedade nos métodos de intervenção como educação na prática clínica. Revisões sistemáticas recentes indicaram que a eficácia destas intervenções é extremamente variável (RICHARDS et al., 2003).

O desafio real é a medida do efeito das intervenções em termos de benefícios concretos para o paciente, pois a maioria dos estudos parece estar mais interessada em provar a capacidade de retenção de informação por parte dos médicos ou questões administrativas da prescrição (como custos) do que propriamente a alteração na assistência ao paciente.

“O risco da assistência sanitária em geral, especialmente motivado pelos erros de medicação é um grave problema com grandes repercussões humana, assistencial e econômica, que está sendo abordado de forma prioritária pelas autoridades sanitárias de alguns países”. (LÓPEZ, 2003). Segundo esta autora, alguns conceitos fundamentais devem ser enfocados para que se possa manejar o risco: 1) errar é humano; 2) a segurança não está nos indivíduos, mas é uma característica de um sistema em conjunto; 3) para melhorar a segurança dos sistemas, é preciso aprender com os próprios erros; 4) a cultura geral, o fluxo de decisões e os procedimentos de uma organização desempenham papel decisivo na segurança. Deste modo, a identificação dos erros de medicação, sua análise, avaliação, tratamento são passos fundamentais para a gestão destes erros e onde a inclusão do farmacêutico na equipe de saúde e o processo de educação e informação farmacológica continuada são imprescindíveis para o uso racional dos medicamentos e a melhoria da qualidade assistencial.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Verificar o impacto da intervenção farmacêutica junto aos médicos, por meio de informações direcionadas aos problemas relacionados com a AMT, nos aspectos clínicos e impressões pessoais dos pacientes.

3.2 Objetivos Específicos

1. Executar o levantamento do consumo dos psicotrópicos existentes na rede Municipal de Saúde de Ribeirão Preto, para determinar o consumo particular de um destes, a AMT;
2. Descrever o padrão de RAM apresentado pelos pacientes usuários de AMT pela anamnese farmacêutica, assim como sua impressão sobre os aspectos qualitativos de assistência à saúde, no período pré-intervenção (PréIF);
3. Realizar a intervenção farmacêutica, fornecendo aos prescritores, informações científicas gerais e aquelas direcionadas ao padrão de RAM da AMT (RAMT);
4. Verificar a resposta da intervenção farmacêutica, no que diz respeito à impressão dos pacientes quanto aos aspectos qualitativos da assistência à saúde, do perfil de RAMT e do atendimento médico aos pacientes no período pós-intervenção (PósIF).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Para atingir os objetivos propostos, foi realizado um estudo farmacoepidemiológico e intervencional.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa para a análise do método e da adequação da pesquisa segundo os princípios éticos básicos, do respeito pelas pessoas, caridade e justiça (ANEXO A).

A execução do trabalho nas unidades de saúde foi aprovada pela direção executiva das mesmas: Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto e pelas Gerências das Unidades de Saúde (US) e do Centro de Saúde Escola (CSE), conforme ANEXOS B e C.

4.3 UNIDADES DE SAÚDE

Ribeirão Preto conta com uma rede 36 US, (incluindo o CSE da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto(FMRP)/Universidade de São Paulo), distribuídas em 5 regiões geográficas definidas (SMS, 2001), onde 31 são possuidoras de postos de farmácia. Somente 10 das US da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto (SMSRP) e o CSE foram consideradas unidades elegíveis, pois nestas existe a dispensação de psicotrópicos.

As US eleitas para o estudo do consumo de psicotrópicos foram:

1. UBDS Simioni	6. Ambulatório Regional de Especialidades – NGA59
2. UBDS Vila Virgínia	7. Ambulatório Regional de Saúde Mental (ARSM)
3. UBDS Sumarezinho (CSE/ FMRP)	8. Farmácia Central da SMSRP
4. UBDS Central	9. UBS Castelo Branco
5. Núcleo de Assistência Psico-Social I – NAPS1	10. UBS Vila Mariana

As US de número 9 e 10 (Castelo Branco e Vila Mariana) foram excluídas do estudo do consumo de psicotrópicos e de RAMT por possuírem prescrição irrisória ou inexistente da AMT, respectivamente. Deste modo, somente as oito primeiras US citadas foram selecionadas para o alcance do 2º objetivo deste estudo.

4.4 LEVANTAMENTO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS

Os dados de consumo, coletados nos meses compreendidos entre janeiro à dezembro de 2001 inclusive, foram obtidos a partir dos relatórios mensais, arquivados na Divisão de Farmácia da SMSRP, ou seja, totais enviados pelos serviços de farmácia das unidades de saúde autorizadas a dispensar psicotrópicos. A unidade de consumo/prescrição estava registrada como formas farmacêuticas (FF) consumidas.

O consumo foi calculado pela diferença entre a demanda atendida de FF mediante prescrição médica e a quantidade de medicamentos em estoque de cada serviço de farmácia, para cada medicamento. Foi assumido que a dispensação coincide com a prescrição e com o consumo, ou seja, a quantidade dispensada de acordo com a prescrição médica é igual à quantidade consumida pela população.

Os dados de consumo foram expressos, para cada especialidade, em Dose/Habitante/Dia, que corresponde à Dose Diária Definida (DDD) por 10.000 habitantes/dia. A DDD é uma unidade técnica de medida e comparação, que é definida como a dose média diária de manutenção de um medicamento, quando usada em sua indicação

terapêutica principal, estabelecida pelo Centro Colaborador da OMS em Metodologia e Estatísticas de Medicamentos (NCM, 2001).

Foi assumido que a população alvo assistida pelo SUS correspondeu a 70% da população de Ribeirão Preto, segundo o último censo demográfico (IBGE, 2000), o que significou uma população de 353.508,4 habitantes.

$$DDD/10.000hab/dia = \frac{\text{quantidade do fármaco vendido em um ano (mg)}}{DDD \text{ teórica (mg)} \times 365 \text{ dias} \times \text{população assistida}} \times 10.000hab$$

4.5 CÁLCULO DA AMOSTRA DE PACIENTES

Para o estudo das RAM induzidas pela AMT, o tamanho de amostra foi calculado com base na estimativa de pacientes que consomem o medicamento-alvo por ano, obtida no estudo prévio acima descrito. A amostra mínima, $n = 61 + 50\%$ de perdas, $T = 90$) foi calculada tomando a frequência esperada de RAM aos antidepressivos tricíclicos (ADT) numa população estimada de pacientes, usuária de AMT na SMSRP, sendo considerada a incidência máxima esperada de 80% (MAX et al., 1987; MAX et al., 1988; LEIJON; BOIVIE, 1989; WATSON et al., 1992) e a pior frequência aceitável de 70% com intervalo de confiança de 95%.

4.6 TAMANHO DA AMOSTRA POR UNIDADES DE SAÚDE

Para cada US foi calculado o número proporcional de pacientes atendidos pela demanda de comprimidos de AMT dispensados em um ano. Este valor foi obtido tomando como base média, o consumo mensal de 30 comprimidos do medicamento por paciente (dose de 01 comprimido de 25mg ao dia) e correspondente a cerca de 5% do número total estimado de pacientes atendidos por US, para fins práticos (TABELA 01).

TABELA 01 – Número de pacientes a serem entrevistados por US de acordo com o total de comprimidos de AMT consumidos ao ano e o número estimado de pacientes atendidos por mês.

Unidade de Saúde	Total comprimidos consumidos/ano	Total estimado de pacientes atendidos / mês	Número mínimo de pacientes a serem entrevistados por unidade
UBDS Simioni	151338	415	21
NGA 59	146535	401	20
ARSM	136743	375	19
NAPS I	127327	349	18
CSE/FMRP	73543	201	10
UBDS Vila Virgínia	46764	128	7
UBDS Central	27222	75	4
Farmácia Central (SMS)	7862	22	1
UBDS Castelo Branco	780	2	0
Total	718.114	1968	100

4.7 PACIENTES

Foram selecionados, aleatoriamente, os pacientes pelo seguinte método: cada turno (manhã e tarde) de cada dia da semana foi determinado para a visita farmacêutica da pesquisadora em cada US. Neste período, foram convidados a participarem da pesquisa até 04 pacientes que consecutivamente se apresentaram aos serviços de dispensação de medicamentos para o aviamento da receita de AMT. Uma consulta farmacêutica foi então agendada (anamnese farmacêutica), caso o paciente aceitasse participar. As entrevistas ocorreram em salas especialmente designadas para o trabalho, após acordo com as gerências das US.

Antes da anamnese propriamente dita, os termos da pesquisa (objetivos, vantagens, método, etc) foram expostos aos sujeitos e em seguida, os pacientes interessados autorizaram formalmente o estudo de seus medicamentos e de seu caso clínico pela assinatura de um termo de consentimento pós-informado (ANEXOS D e E), onde permitiram à

pesquisadora, a entrevista e coleta de dados, além da análise de seus prontuários médicos. A anamnese ocorreu mediante um roteiro previamente elaborado e testado, para a detecção e caracterização do perfil de RAMT (ANEXO F) e os dados foram passados para formulários específicos.

4.8 MÉTODO DE COLETA DE DADOS: ROTEIRO PARA A ANAMNESE FARMACÊUTICA

O questionário validado e elaborado por Jarernsiripornkul et al. (2002) foi utilizado como base para a construção de uma das partes do roteiro da anamnese farmacêutica (ANEXO F) com os pacientes selecionados, na busca da identificação de PRM reais (evitáveis ou não) relacionados com a AMT, ocorridos com os mesmos, decorrentes de interações medicamentosas e RAM e aspectos econômicos do manejo destes problemas. O roteiro de anamnese foi submetido a um teste piloto com 10% do número de sujeitos calculado e mínimas modificações nos termos das perguntas foram necessárias (léxico). O roteiro continha perguntas sobre terapêutica medicamentosa atual, condições clínicas e sintomas que apareceram no decorrer do uso da AMT. Todos os pacientes foram entrevistados pela mesma pesquisadora.

Dados adicionais, como exames médicos, foram pesquisados nos prontuários dos pacientes disponíveis nas US, para confirmar e confrontar os dados obtidos nas entrevistas com os pacientes.

4.9 INDICADORES DO PADRÃO DE PRM

Neste estudo, as RAM e as interações medicamentosas com a AMT foram considerados PRM. Os indicadores do padrão de PRM foram: sua frequência, sua causalidade, sua severidade e sua preventabilidade.

As interações medicamentosas consideradas neste estudo foram as clinicamente significantes, sejam os medicamentos prescritos ou OTC (*over the counter* = de venda livre). Foi utilizada como fonte principal de informações sobre possibilidade de interações, a publicação: Drug Information from the Health Care Professional, editada pela United States Pharmacopoeial Convention (USPDI).

Foram anotadas as RAMT, relatadas pelos pacientes, de caráter previsível e/ou prevenível, de significância clínica segundo a literatura, mas também as não notificadas pela literatura e inesperadas. A comprovação das RAM ocorreu pela utilização do algoritmo de decisão de Naranjo et al. (1981). Estas foram classificadas de acordo com a gravidade relatada pelos pacientes e a preventabilidade considerada pela metodologia específica descrita a seguir.

4.9.1 Classificação dos sintomas relatados

Como os dados fornecidos pelos pacientes são limitados, foram utilizados os métodos de classificação dos sintomas para determinar a preventabilidade, a severidade/gravidade dos sintomas, a causalidade envolvendo os dados relatados pelos próprios pacientes.

Preventabilidade

A resposta positiva para uma ou mais das perguntas seguintes sugerem que a reação poderia ser prevenida ou evitada (PEARSON et al., 1994). 1. O medicamento envolvido na RAM não foi considerado adequado para a condição clínica do paciente? 2. A dose, a via e a frequência de administração não foram apropriadas para idade, peso e patologia

do paciente? 3. Foi necessário algum tipo de monitoração ou exame laboratorial que não foi realizado? 4. Havia história de alergia ou RAM prévias a AMT ou ADT? 5. A RAM foi relacionada com interação medicamentosa? 6. A RAM foi relacionada com o não cumprimento do tratamento?

Segundo a literatura USPDI (2000), as seguintes disfunções/desordens presentes nos sujeitos da pesquisa foram consideradas condições clínicas de risco para uso da AMT: desordem bipolar, esquizofrenia, doenças sangüíneas, hipertireoidismo, glaucoma de ângulo fechado, pressão intraocular elevada, alcoolismo, disfunção hepática, disfunção no trato gastro-intestinal, doenças cardiovasculares, asma, disfunção renal, retenção urinária, doenças geniturinárias, hiperplasia prostática.

Causalidade

Com relação à causalidade dos sintomas relatados e considerados RAMT, foi seguida a pontuação segundo o algoritmo de Naranjo et al. (1981), que é composto de questões a serem respondidas, sendo que cada resposta para cada questão tem uma pontuação determinada. Ao final, conforme demonstrado a seguir, pode ser obtido o somatório da pontuação e, com isto, está definida a causalidade da RAM.

Quadro 01 – Algoritmo de Naranjo et al. (1981) para a definição de causalidade de RAM.

	SIM	NAO	NÃO SABE
A RAM é relatada pela literatura?	+1	0	0
A RAM ocorreu após administração da AMT?	+2	-1	0
O sintoma melhora na retirada?	+1	0	0
A RAM reaparece quando se readministra AMT?	+2	-1	0
Outras causas determinam surgimento da RAM?	-1	+2	0
A RAM desaparece ao administrar placebo?	-1	+1	0
A AMT foi detectada no plasma em concentrações tóxicas?	+1	0	0
A RAM era mais intensa quando dose era maior ou menos intensa quando dose era menor?	+1	0	0
O Paciente já experimentou esta RAM anteriormente com outro fármaco?	+1	0	0
A RAM está confirmada através de alguma evidencia objetiva?	+1	0	0

CAUSALIDADE	PONTUACAO
Definida	≥ 9
Provável	5 – 8
Possível	1 – 4
Duvidosa (condicional)	≤ 0

Severidade

As variáveis componentes do conceito de severidade, segundo relato dos próprios pacientes, envolveu alteração de estilo de vida, manejo pessoal para alívio dos sintomas, precipitação de consulta médica por causa dos sintomas, manejo médico para alívio da RAMT suspeita, encaminhamento para especialista ou solicitação de exames adicionais, internação do paciente devido ao sintoma ou interrupção da AMT.

Assim, analisando qualitativamente o relato dos pacientes, submergiu uma classificação dos sintomas sugestivos de RAM da AMT, segundo severidade, como se apresenta a seguir:

Leve: pode alterar o estilo de vida, mas não foi necessário manejo pessoal com medicamentos. Pode ter gerado consulta médica, mas não necessitou alteração na terapêutica (dose, horário, nem outras terapias) nem exames.

Moderada: pode alterar estilo de vida, pode ter necessitado manejo pessoal com medicamentos e/ou gera consulta médica com prescrição (alteração terapêutica e/ou outras terapias), encaminhamento ao especialista. Não gera internação e não necessita suspender AMT. Alterou estilo de vida, gerou consulta e gerou exame (gerou preocupação médica).

Grave: altera estilo de vida, necessariamente exige tratamento medicamentoso e gerou interação ou exigiu interrupção da AMT, mesmo que temporariamente.

4.10 ASPECTOS QUALITATIVOS DA ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Foi pesquisada, na anamnese farmacêutica, a impressão dos pacientes quanto a determinados aspectos, inclusive sobre o tempo de consulta e sobre a consulta médica propriamente dita. Para a classificação da qualidade de determinados aspectos, foi mostrada uma escala, tipo régua (Figura 01), para que os pacientes qualificassem de péssimo, ruim, razoável/médio, bom ou ótimo/excelente cada uma das variáveis questionadas, sendo que cada qualificação teria uma nota, com valores que variavam de 01 (péssimo) a 05 (excelente).

Ótimo/excelente	Bom	Médio/razoável	Ruim	Péssimo
05	04	03	02	01

Figura 01. Escala qualitativa utilizada para avaliação dos pacientes quanto a aspectos da assistência médico-farmacêutica.

4.11 PERFIL MÉDICO

Para obter o perfil profissional, conhecimentos sobre RAM e sobre o diagnóstico de depressão, ou seja, perfis acadêmicos dos médicos, inclusive sobre seus entendimentos sobre a AMT, foram distribuídos questionários, o que permitiu a elaboração de informação farmacêutica direcionada às necessidades dos prescritores acerca do problema de RAM e especificamente sobre a AMT.

Estes questionários semi-estruturados e direcionados (ANEXO G) foram distribuídos aos médicos prescritores de AMT, após a informação dos termos da pesquisa (ANEXO H) e posteriormente à fase de anamnese com os pacientes. Com este perfil em mãos, a intervenção farmacêutica pôde ser desenhada.

A aplicação destes questionários foi posterior à fase de anamnese dos pacientes para obtenção do perfil de PRM, para que o questionamento surgido com a aplicação do mesmo não interferisse na conduta médica, na forma de prescrição e pudesse ser obtido um perfil mais aproximado do real, tanto das RAM sentidas pelos pacientes, quanto da qualidade da assistência médica e perfil profissional oferecido.

4.12 INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

A execução da informação farmacêutica (IF) foi realizada segundo o perfil de frequência dos PRM previsíveis e preveníveis, de acordo com o perfil dos médicos, levantado pelos questionários distribuídos para os prescritores de AMT e com as sugestões médicas solicitadas para o manejo das RAMT. Esta etapa (IF) foi realizada num período de 12 meses (2003).

Foi destinado um tempo de 6 meses para a espera do possível retorno de todos os pacientes entrevistados (ao menos uma vez) a seus prescritores da AMT para permitir o manejo ou não dos PRM pelos médicos.

Uma reunião dos farmacêuticos da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) foi agendada com os médicos (psiquiatras, neurologistas, clínicos gerais e reumatologistas) e os farmacêuticos das US, para a exposição das principais características da AMT (indicações, precauções, contra-indicações) e a liberação da prescrição da AMT por parte dos clínicos gerais, o que até então não era permitido.

Uma apostila para cada prescritor foi enviada, via gerente das US (ANEXO I).

Uma etapa de visita médica foi realizada, objetivando:

- Apresentação pessoal da pesquisadora;
- Verificação do recebimento da apostila;
- Informações sobre os objetivos da pesquisa e principais resultados obtidos;
- Coleta de percepção do material fornecido;
- Questionamento sobre a necessidade de material adicional;
- Fornecimento de endereço eletrônico e referência pessoal para posteriores informações necessitadas.

5. RESULTADOS

5.1 CONSUMO DE PSICOTRÓPICOS NA REDE MUNICIPAL DE SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO

Os psicotrópicos componentes da lista padronizada pela Divisão de Farmácia da SMSRP foram identificados segundo a classificação terapêutica ATC (Classificação Anatômica Terapêutica Química, NMC, 2001) (TABELA 02).

TABELA 02 – Classificação terapêutica dos medicamentos padronizados pela SMSRP segundo o sistema ATC.

Medicamentos	ATC	Classe terapêutica
Diazepan	N05B	Ansiolítico
Amitriptilina	N06A	Antidepressivo
Clormipramina	N06A	Antidepressivo
Fluoxetina	N06A	Antidepressivo
Imipramina	N06A	Antidepressivo
Acido valpróico	N03A	Antiepilético
Carbamazepina	N03A	Antiepilético
Clorpromazina	N03A	Antipsicótico
Fenitoína	N03A	Antiepilético
Fenobarbital	N03A	Antiepilético
Biperideno	N04A	Antiparkinsoniano
Levodopa+Carbidopa	N04B	Antiparkinsoniano
Carbonato de Litio	N05A	Antipsicótico
Haloperidol	N05A	Antipsicótico
Periciazina	N05A	Antipsicótico
Nitrazepan	N05C	Hipnótico

O consumo das especialidades farmacêuticas na rede pública de saúde depende da prescrição pelos médicos e fundamentalmente da disponibilidade dos medicamentos nas unidades de farmácia, o que por sua vez, depende do processo de licitação para aquisição.

O consumo de cada unidade de saúde, de janeiro a dezembro de 2001, foi então consolidado mês a mês para cada psicotrópico e assim, foi obtido o total global anual, o que permitiu a estimativa do consumo em DDD (Figura 02). Este indicador representa a dose média diária que x habitantes utilizaram por dia, dentre uma população assistida pelo SUS de 10.000 habitantes.

Figura 02. Representação gráfica do consumo, em DDD estimada (10.000 habitantes), dos psicotrópicos de uso ambulatorial na rede pública de saúde do município, segundo a classe terapêutica (escala logarítmica). Ribeirão Preto, 2001.

Como foi obtido o consumo mensal de cada psicotrópico em cada US, a somatória nos dá a idéia do consumo anual na rede sanitária municipal. Para estimar o número de pacientes tratados ao ano, temos que utilizar o número de comprimidos teóricos/ano para o tratamento de cada psicotrópico na indicação terapêutica principal.

Isso resultou no número de formas farmacêuticas (FF) a serem consumidas por um paciente em um dia e em um ano. Dividindo-se o total real de FF consumidas no ano pelo consumo teórico/ano/paciente, foi obtido o número estimado de pacientes tratados num ano com cada psicotrópico, na indicação terapêutica principal (TABELA 03).

TABELA 03 – Estimativa do número de pacientes tratados ao mês com uma DDD dos medicamentos mais consumidos e a porcentagem estimada da população assistida e tratada com tais medicamentos. Ribeirão Preto, 2001.

Medicamentos	DDD teórica	Dose(mg)/ FF	FF consumidas teóricas/dia	FF teóricas/ano	Real consumo/ano	Pacientes/mês	% da população assistida
Diazepam 10mg	10	10	1,00	365	1163501	3188	0,90
Fenitoína 100mg	100	100	1,00	365	415170	1137	0,32
Fenobarbital 100mg	100	100	1,00	365	408615	1119	0,32
Carbamazepina 200mg	1000	200	5,00	1825	1868497	1024	0,29
Amitriptilina 25mg	75	25	3,00	1095	718114	656*	0,19
Haloperidol 5mg	8	5	1,60	584	176502	302	0,09
Levodopa+carbidopa	600	600	1,00	365	101854	279	0,08
Clorpromazina 100mg	300	100	3,00	1095	254847	233	0,07
Diazepam 5mg	10	5	2,00	730	169779	233	0,07
Imipramina 25mg	100	25	4,00	1460	297111	204	0,06
Biperideno 2mg	10	2	5,00	1825	348328	191	0,05

Nestes termos, foi estimado que, no ano de 2001 em RP, 3.421 pacientes foram tratados com uma dose de ansiolítico ao dia (0,97% da população atendida pelo SUS) e 1.096 indivíduos tratados ao dia com um comprimido de um antidepressivo (0,31% da população atendida pelo SUS) (TABELA 03).

Embora a DDD da AMT seja 75mg ao dia (três comprimidos de 25mg), a dose média usualmente prescrita na rede pública de saúde de Ribeirão Preto é de um comprimido ao dia (após amostragem das prescrições), pois este medicamento é muito utilizado para manejo de enxaquecas e mialgias, em doses que não aquelas usadas para tratamento da depressão. Então, se for considerado que a dose utilizada pelos pacientes foi de pelo menos

um comprimido de 25mg ao dia, cada paciente utilizaria 365 comprimidos deste medicamento ao ano. Assim, temos uma estimativa de que 1968 pacientes foram tratados de depressão com AMT na rede pública por mês daquele ano. Ou seja, cerca de 97 pessoas em cada 10.000 habitantes atendidos pelo SUS utilizaram uma dose de 10mg de diazepam ao dia no ano de 2001, ou quase 1% da população assistida de Ribeirão Preto (0,97%); da mesma forma, cerca de 19 pessoas em cada 10.000 habitantes atendidos pelo SUS em RP utilizaram uma dose de 75mg de AMT cada dia durante o ano de 2001.

Deste modo, a AMT foi identificada como o 4º psicotrópico mais utilizado pela população assistida (DDD) e o 1º dentre os antidepressivos (Figura 02).

A Regressão Linear, utilizando o software Microsoft Excel 2000, mostrou uma tendência de consumo crescente (Figura 03) para o ansiolítico (DZP 10mg) e o antidepressivo (AMT 25mg), dentre os mais consumidos. O aumento acentuado do consumo de ambos medicamentos em novembro e declínio notável em dezembro pode ser explicado pela época de férias, onde também a procura pelos serviços de saúde diminui.

Figura 03. Representação gráfica da variação mensal do consumo de formas farmacêuticas de DZP 10mg e AMT 25mg e linha de tendência segundo regressão linear. Ribeirão Preto, 2001.

Os dados pesquisados nos arquivos da Divisão de Farmácia da SMSRP permitiram a identificação da origem da prescrição e, conseqüentemente, da especialidade médica dos prescritores e então, dos pacientes tratados com as classes de antidepressivos e ansiolíticos.

Segundo a especialidade do prescritor, pode-se observar na Figura 04, que a maioria dos pacientes tratados com ansiolíticos e antidepressivos o foram por psiquiatras, embora grande parcela de cada grupo, quase 50%, tenha sido tratada por outros especialistas (reumatologia, neurologia, ambulatório de AIDS).

Figura 04. Distribuição dos pacientes tratados com as classes de medicamentos antidepressivos e ansiolíticos, segundo a especialidade psiquiatria e demais. Ribeirão Preto, 2001.

Na Figura 05, estão indicados os antidepressivos e os ansiolíticos padronizados pela SMSRP, de uso ambulatorial, onde o alto consumo de antidepressivos por clínicas médicas pode ser explicado pelo uso clínico adicional em analgesia (enxaqueca, fibromialgia, dor orofacial, etc.). Prova disto foi a utilização, especialmente da AMT, por especialidades que não a psiquiatria (ambulatório de AIDS, reumatologia e neurologia), no SUSRP, conforme já mencionado acima.

Figura 05. Distribuição dos pacientes tratados com antidepressivos e ansiolíticos disponíveis na rede pública, segundo a especialidade médica e sem indicação. Ribeirão Preto, 2001.

5.2 ENTREVISTAS NA PRÉ-INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA (PRÉIF)

5.2.1 Aspectos sócio-econômico-clínicos dos sujeitos e PRM detectados

As entrevistas do PréIF foram realizadas no período compreendido entre os meses de abril a junho de 2002, tendo sido entrevistados pacientes segundo as US (TABELA 05), atingindo um total de 130 pacientes nesta fase.

Anterior à análise dos resultados das entrevistas, foi feita, nas US de atendimento dos prescritores da AMT de cada paciente, uma busca nos prontuários, para a verificação de dados relatados nas entrevistas e confirmação de outros para a imputabilidade das RAMT.

TABELA 05 – Número estimado de pacientes a serem entrevistados por unidade de saúde e número de pacientes efetivamente entrevistado na PréIF.

Unidade de saúde	No de pacientes estimado	No de pacientes Entrevistados
UBDS Simioni	21	24
NGA 59	20	23
ARSM	19	20
NAPS I	18	22
CSE/FMRP	10	15
UBDS Vila Virgínia	7	13
UBDS Central	4	8
Farmácia Central (SMS)	1	5
Total	100	130

Foi criada uma base de dados no programa EPIINFO 6.04, composto por três bancos de dados, interligados. Seus esqueletos estão demonstrados no ANEXO J, e deste modo, foi obtido o perfil sócio econômico, clínico e perfil das RAMT.

4.2.2 Perfil sócio-econômico dos pacientes entrevistados

Foram identificadas algumas variáveis dos entrevistados como gênero e faixa etária. Foram relatados pelos pacientes, o tempo de uso do medicamento e o motivo pelo qual acreditavam ter sido prescrita AMT. A suspeita de experiências destes com RAMT também foram consolidadas e apresentadas a seguir (Figura 06).

Figura 06. Principais características sócio-econômicas dos entrevistados na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

A maioria dos pacientes entrevistados no PréIF que utilizaram AMT (n=114) foi do gênero feminino, existindo uma razão de sexos masculino/feminino de 12/88 (= 0,136) (Figura 3).

Quanto à idade, a maior parte dos pacientes participantes nesta fase da pesquisa, possuía entre 40 e 64 anos, variando dos 21 aos 95, sendo a média de idade de 51,7 anos.

Também a maioria: estava casada; era constituída por donas de casa ou pessoas sem ocupação; possuía primeiro grau de escolaridade incompleto ou somente sabiam ler.

As principais ocupações dos pacientes entrevistados foram: Arquiteto, Auxiliar confeitaria, Auxiliar de cozinha, Auxiliar de enfermagem, Auxiliar de limpeza, Auxiliar de serviços, Babá, Comerciante, Costureira, Cozinheiro(a), Dama de Companhia, Diarista,

Doceira, Funcionário(a) Público Estadual, Inspetora Escolar, Manicure, Ourives, Salgadeira, Secretária, Técnico de Fogão a Gás e Vendedora.

A maioria recebia até três salários mínimos e viviam sozinhos ou com no máximo mais 2 pessoas na casa.

Podemos observar pela Figura 07 que quase a metade dos pacientes entrevistados gasta em média, mais de R\$50,00 por mês com medicamentos para si mesmo, num contexto em que 53,1% dos pacientes têm renda mensal familiar de no máximo três salários mínimos (à época de R\$200,00). Ou seja, gastam no mínimo cerca de 10% da renda familiar mensal comprando medicamentos para si, quiçá para manejar RAM.

Figura 07. Faixa de gasto econômico mensal com medicamentos. Ribeirão Preto, 2002.

4.2.3 Aspectos clínicos

Para a análise dos aspectos clínicos e sua confirmação, foram procurados os prontuários médicos de cada paciente nas unidades amostrais onde os mesmos retiraram

especificamente a AMT. Foram encontrados 87,7% (n=114) dos prontuários, apesar dos arquivos das unidades amostrais terem sido visitados três vezes neste propósito.

A maior parte dos participantes (n=80; 61,5%) utilizou este medicamento há mais de um ano, o que também está em concordância com o estudo de Bouhassira et al. (1998) cuja maioria (68%) dos pacientes entrevistados sob uso de AMT, disseram utilizá-lo há mais de um ano. Neste estudo, foi encontrado quem o usasse há mais de dez anos (n=5) (Figura 08).

Figura 08. Tempo de uso da AMT relatado pelos pacientes entrevistados (m=mês; a=ano).
Ribeirão Preto, 2002.

O motivo pelo qual os levaram ao médico cuja consulta resultou na prescrição da AMT (Figura 09), foi na maioria das vezes a depressão (n=73; 56,2%). Porém, uma grande parcela dos pacientes (n=45; 34,6%) recebeu este medicamento para tratamento de mialgias, segundo seus relatos (Figura 09). Doze pacientes (9,2%) utilizavam a AMT por ambos os motivos: depressão e analgesia, o que é endossado pela literatura (PUNAY; COUCH, 2003). Bouhsassira et al., (1998) observaram em seu estudo na França, uma percentagem de 22% de pacientes que não utilizavam os antidepressivos para sintomas psiquiátricos, mas relataram serem possuidores de dores crônicas.

Figura 09. Motivo da prescrição da AMT, segundo relato dos pacientes no período PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Considerando-se que a DDD da AMT preconizada para o tratamento da depressão é de 75mg e que a dose deve ser individualizada, de acordo com a resposta do paciente à medicação, seja ela positiva (efeitos esperados antidepressivos e analgésicos) ou negativa (efeitos adversos/RAM), a Figura 10 demonstra que 75% dos pacientes utilizam dose inferior à 50mg e 25% utilizaram doses maiores, chegando até 300% da dose superior à recomendada.

Figura 10. Dose da AMT utilizada, referida pelos pacientes entrevistados na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

5.2.4 Condições clínicas de risco

Pelos relatos, nas entrevistas, foi notado que 83,1% dos pacientes possuíam condições de risco para o uso da AMT, as quais podem ser visualizadas na TABELA 06, o que necessitaria maior avaliação da parte do prescritor da relação benefício/risco ao decidir o uso deste medicamento pelo paciente em questão.

As condições de risco são determinadas na clínica justamente em função do perfil das RAMT, pois poderiam agravar o quadro clínico do paciente. Na TABELA 06 pode ser observada a frequência dos pacientes que apresentaram tais condições e os que não possuíam condição de risco alguma. Note-se que um mesmo paciente pode ter apresentado mais de uma condição de risco simultânea. A conclusão da condição de risco foi tirada pela análise do relato do paciente, juntamente com os dados encontrados da história clínica contida no seu prontuário.

TABELA 06 – Condições clínicas de risco dos pacientes entrevistados. Ribeirão Preto, 2002.

Condições de Risco	No de pacientes
0.Desordem Psiquiátrica	6
1.Desordem Bipolar	1
2.Esquizofrenia	5
3.Doenças Sanguíneas	1
4.Hipertireoidismo	2
5.Glaucoma de Ângulo Fechado	2
6.Pressão Intraocular Elevada	1
7.Alcoolismo	5
8.Disfunção Hepática	6
9.Disfunção do Trato Gastro Intestinal	44
10.Doenças Cardiovasculares	71
11.Asma	13
12.Disfunção Renal	3
13.Retenção Urinária	3
14.Doenças Geniturinárias	36
15.Hiperplasia Prostática	2
16.Alergia a outros ADT, Carmamazepina, Maprotilina ou Trazodona	0
Nenhuma Condição de Risco	22

Pelos dos relatos obtidos nas entrevistas e prontuários, pode ser concluído também que 11,5% dos pacientes tiveram internações por motivos potencialmente ligados ao uso da AMT.

5.2.5 Interações medicamentosas

Para detecção das interações medicamentosas, juntamente com o perfil sócio econômico e uso da AMT, os pacientes foram questionados sobre o uso de outros medicamentos concomitantes a sua terapêutica.

Foi detectado o uso de 702 medicamentos concomitantemente com a AMT, variando o uso de 0 a 13 (houve quem não utilizasse nenhuma outra medicação que não o antidepressivo), com média de 5 ± 3 medicamentos.

Pela TABELA 07 pode ser observado quais foram os medicamentos de maior frequência, usados concomitantemente com a AMT e pela Figura 11, a maioria (86,9%; n=113) dos pacientes utilizou acima de três medicamentos, além da AMT.

TABELA 07 – Medicamentos mais frequentes usados concomitantemente com a AMT. Ribeirão Preto, 2002.

Nome genérico	Numero de pacientes
Diclofenaco	59
Diazepam	53
Dipirona	42
Estrogênios conjugados	23
Ácido acetilsalicílico	20
Hidroclorotiazida	20
Cafeína+dipirona+orfenadrina	19
Dexclorfeniramina	19
Medroxiprogesterona	18
Propranolol	17
Clorpromazina	14
Clonazepam	12
Cimetidina	10
Flunarizina	10

Figura 11. Número de pacientes que utilizou medicamentos concomitantemente à AMT, na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

A maioria dos medicamentos concomitantes à AMT foi utilizada de modo contínuo (54%), embora grande parte fosse usada de uso sintomático e freqüente (46%) (Figura 12). A maioria dos medicamentos foi usada por indicação médica (72%) (Figura 13). Importante salientar que os medicamentos classificados como sintomáticos, foram utilizados durante o período de uso da AMT e, segundo o relato dos pacientes, normalmente o uso foi eventual, mas não necessariamente por auto-medicação, como pode ser visto na Figura 14.

Figura 12. Frequência do modo de uso (sintomático ou contínuo) dos medicamentos utilizados concomitantemente com a AMT na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Figura 13. Indicação dos medicamentos de uso concomitante a AMT na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Figura 14. Frequência dos medicamentos de uso concomitante com a AMT, na PréIF, segundo a indicação e o modo de uso. Ribeirão Preto, 2002.

Foi feito o levantamento com cada paciente, para a identificação de potenciais interações com substâncias químicas de uso social e cotidiano, como o álcool, o tabaco e a cafeína, demonstrado na TABELA 08. Interessante observar que 123 dos 130 pacientes (94,6%) relataram utilizar cafeína diariamente e que esta substância tem interação importante com a AMT.

TABELA 08 – Substâncias químicas socialmente permitidas e utilizadas cotidianamente pelos pacientes entrevistados na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Substâncias	N
Somente álcool	1
Somente cafeína	77
Somente tabaco	0
Álcool + cafeína	12
Álcool + tabaco	0
Tabaco+ cafeína	28
Tabaco + cafeína + álcool	6
Nenhuma substância	6
Total	130
Total cafeína	123
Total álcool	19
Total Tabaco	34

Pode ser observado pela TABELA 09, as substâncias que interagem com a AMT e que foram relatadas pelos pacientes como de uso concomitante, excetuando as substâncias de uso social, já demonstradas na TABELA 08. Os ansiolíticos, os hormônios sexuais femininos e os diuréticos foram as classes de uso mais elevado, (n=78, 35 e 26, respectivamente – números consolidados de acordo com cada fármaco das classes terapêuticas citadas), o que teoricamente poderiam levar à potencialização dos efeitos sedativos, diminuição no metabolismo da AMT, diminuindo sua biodisponibilidade, e/ou aumentar o risco de hipotensão postural.

TABELA 09 - Substâncias que possuem interações medicamentosas com a AMT e frequência de utilização, na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Substâncias que interagem	Frequência de pacientes que os utilizam
Cafeína (bebidas)	123
Diazepam	53
Tabaco	34
Estrógenos conjugados	23
Cafeína medicamento	22
Hidroclorotiazida	21
Álcool	19
Dexclorfeniramina	19
Orfenadrina	19
Propranolol	18
Clorpromazina	14
Clonazepam	12
Estrógeno+progestágeno	12
Cimetidina	10
Aminofilina	9
Carbamazepina	8
Fluoxetina	7
Dexametasona	6
Haloperidol	5
Carisoprodol	4
Lorazepam	4
Metilprednisolona	4
Acebrofilina	3
Atenolol	3
Bromazepam	3
Clortalidona	3
Efedrina	3
Escopolamina	3
Beclometasona	2
Betametasona	2
Clonidina	2
Digoxina	2
Dimenidrato	2
Flunitrazepam	2
Ipatrópio	2
Levotiroxina	2
Metildopa	2
Periciazina	2
Risperidona	2
Acido valproico	1
Amitriptilina	1
Biperideno	1
Bromocriptina	1
Clobazam	1
Clordiazepóxido	1
Cocaína	1
Codeína	1
Espironolactona	1
Fenitoína	1
Fenobarbital	1
Flurazepam	1
Furosemida	1
Loratadina	1
Mepiramina	1
Nafazolina	1
Nitrazepam	1
Paroxetina	1
Prednisona	1
Pseudoefedrina	1
Sertralina	1
Timolol	1

5.2.6 Reações adversas da AMT

Sobre as RAMT, na PréIF, quando da abordagem sobre os sintomas, 100% dos pacientes entrevistados relataram no mínimo uma das reações imputadas à AMT (variação de 1 a 25 sintomas/paciente) (Figura 15). Esta taxa de incidência de RAMT está em concordância com a taxa de 96,6% encontrada por Max et al. (1987) e maior que a encontrada por Leijon e Boivie (1989), de 93,3%.

Figura 15. Número de pacientes segundo a quantidade de sintomas relatados referentes ao uso da AMT, na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Foram relatadas 1305 reações pelos 130 pacientes entrevistados. A TABELA 10 mostra a frequência das variáveis de relação temporal entre o surgimento das reações relatadas pelos pacientes, a gravidade percebida por eles e a frequência de ocorrência de cada reação mencionada.

Deve ser observado que grande parcela das reações suscitadas pelos pacientes tem relação temporal positiva com o uso da AMT (89,9%), ou seja, surgiram depois do início do uso deste antidepressivo.

As reações de ocorrência “frequente” (mais de três vezes por semana) (63,3%) e de “forte gravidade” foram as mais elevadas (50,2%), provavelmente devido ao fato dos

pacientes se recordarem mais das reações que os incomodaram cotidianamente, embora se recordassem de algumas reações que somente os acometeram no início do tratamento e que foram leves.

TABELA 10 – Características e ocorrência das RAMT relatadas na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Característica das RAM		Numero de pacientes	%
Relação temporal			
	Positiva	1173	89,9
	Negativa	132	10,1
Gravidade			
	Forte	655	50,2
	Razoável	401	30,7
	Leve	249	19,1
Ocorrência da RAM			
	Somente no início do tratamento	72	5,5
	Rara	69	5,3
	Ocasional	338	25,9
	Frequente	826	63,3

A alteração da dose frente à ocorrência de uma reação foi também pesquisada nas entrevistas. Apesar de que é necessário para o diagnóstico apurado de uma RAM a descontinuação do medicamento suspeito (WOOD, 1998), nem sempre essa atitude foi tomada com os pacientes desta pesquisa. Houve pacientes que alteraram dose por conta própria ou por indicação médica e perceberam uma diminuição na frequência e/ou força da RAM, ou seja, quando a dose é maior, a reação é pior (relação positiva de dose).

Houve aqueles que mesmo com alteração da dose, a reação permaneceu ocorrendo. Porém houve aqueles que nunca alteraram a dose por causa de reação. Estas três situações foram cruzadas com as RAM relatadas, resultando em 25,0% das reações com relação positiva de dose, 25,2% não alteraram a dose e a grande maioria das reações ocorreu independente da dose (49,6%).

Estes resultados poderiam constituir em problemas para a imputabilidade das RAMT, mas a análise de outros dados obtidos com as entrevistas e aplicando a metodologia descrita anteriormente para a verificação da causalidade das RAM relatadas (Algoritmo de Naranjo), mostrou que a maioria das RAMT foram possíveis ou prováveis (96%). Destas, a classificação de severidade resultou na maioria dos sintomas como leves (71%) e destas, a maioria ocorreu frequentemente com os pacientes (67%) (Figuras 16, 17 e 18, respectivamente).

Figura 16. Causalidade das RAMT relatadas na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Figura 17. Severidade das RAMT possíveis e/ou prováveis, na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Figura 18. Frequência de ocorrência das RAMT, na PréIF, de severidade moderada e/ou grave e de causalidade possível e/ou provável. Ribeirão Preto, 2002.

Às vezes, a dose do medicamento não é alterada pelos pacientes nem pelos prescritores devido ao fato de que, como nem sempre um determinado sintoma foi associado com o uso do medicamento, em muitos casos, nem os médicos têm ciência dos sintomas que acometeram seus pacientes, porque estes não os mencionaram nas consultas médicas. Na Figura 19 temos os tipos de RAMT que foram relatados na anamnese farmacêutica pelos sujeitos entrevistados.

Figura 19. Consolidação e caracterização dos tipos de RAM, segundo os sistemas fisiológicos atingidos e a frequência de ocorrência segundo relatos dos pacientes, na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Legenda:

Reações Gastrintestinais: alteração do paladar, língua escura, diarreia, inchaço na barriga, inchaço da parótida, dormência na língua e na boca.

Hematológicos: hemorragias, púrpuras, petéquias, manchas roxas na pele, varizes, trombose, aneurisma, Acidente Vascular Cerebral.

Cardiovasculares, taquicardia, batimentos cardíacos irregulares, palpitações, arritmias, infarto, aumento da pressão arterial, dificuldade em respirar, bloqueio cardíaco, hipotensão ortostática, diminuição da PA.

Dermatológicos: reações alérgicas: vermelhidão, ardência, coceira, edema da face e da língua, fotossensibilidade, hiperpigmentação, alopecia;

Endócrinos: inchaço dos testículos, dor no epidídimo, aumento do tamanho das mamas (ginecomastia), alterações na prolactina: amenorréia, galactorréia; disfunções sexuais, diminuição da libido, perda de peso, sudorese excessiva. Síndrome da SIHAD

(hiponatremia): dor de cabeça, anorexia, náusea, irritação gástrica, vômitos, elevação na frequência urinária, câibras, dor nos membros, ganho de peso;

Neuromusculares: (extrapiramidais = parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna, distonia aguda, acatisia, discinesia tardia) Formigamento, dormência nos membros superiores e inferiores, parestesia. Síndrome parkinsoniana: tremores, rigidez, acinesia (movimentos mais lentos), perda do equilíbrio, com tonteira, andar cambaleante (ataxia); Distonia aguda ou tardia: crises oculógiras, dificuldades em falar (disfonia) ou espasmos musculares (movimentos anormais cabeça e do pescoço); Discinesia tardia: espasmos musculares rítmicos da cabeça, língua, mandíbula, boca reflexa, extremidades ou tronco; Síndrome neuroleptica maligna: febre, rigidez, alteração do estado mental, disfunção autonômica; Acatisia aguda (agitação).

Efeitos anticolinérgicos periféricos: sialosquese, gosto ruim na boca, rouquidão, dificuldade de engolir, visão borrosa, midríase, dor nos olhos, secura ocular, distúrbios da acomodação, constipação, retenção urinária.

Efeitos anticolinérgicos no SNC: sonolência, distúrbio da concentração, esquecimento, desorientação, confusão mental, disartria (dificuldade em conceitualizar), fraqueza, cansaço, moleza alucinações, delírios, pesadelos, sonambulismo, ansiedade, agitação, problemas para dormir, convulsão, agressividade, zumbidos, aumento do apetite; Síndrome serotoninérgica: confusão, desorientação, movimentos anormais, reflexos exagerados, febre, sudorese, diarreia, hipo ou hipertensão.

Outros: aumento incidência de infecções.

Síndrome de abstinência; quando envolve os seguintes sintomas: ansiedade, agitação, sudorese, diarreia, ondas de calor ou frio, náusea, sempre associados a diminuição de dose ou não tomada do medicamento.

Levando em consideração somente as reações de causalidade possível e/ou provável e independente da severidade, foram obtidos 1117 (85,5%) sintomas/RAMT de incidência maior ou igual a 1%. A frequência destes sintomas está demonstrada na TABELA 11.

TABELA 11 – Frequência dos sintomas relatados pelos pacientes na PréIF, com incidência maior ou igual a 1% do total das RAM relatadas, independente de severidade, mas de causalidade possível ou provável. Ribeirão Preto, 2002.

Reação adversa	n	%
Boca seca com ou sem alteração de paladar	102	7,8
Sonolência	93	7,1
Ganho de peso	67	5,1
Hipotensão ortostática	63	4,8
Fraqueza cansaço moleza	62	4,7
Aumento no apetite	56	4,3
Constipação	55	4,2
Tonteira	49	3,8
Batimentos cardíacos alterados	45	3,4
Nervosismo problemas para dormir	43	3,3
Dificuldades sexuais	40	3,1
Zumbido no ouvido	40	3,1
Confusão mental	30	2,3
Visão borrosa	29	2,2
Tremores musculares	29	2,2
Síndrome de abstinência	28	2,1
Náusea, vômitos, irritação gástrica	27	2,1
Dificuldade para urinar	27	2,1
Delírios ou alucinações	21	1,6
Ansiedade	21	1,6
Dor de cabeça	21	1,6
Esquecimento	21	1,6
Movimentos mais lentos	19	1,5
Dor nos olhos	19	1,5
Disfonia (dificuldade para falar)	18	1,4
Distúrbios na concentração	17	1,3
Ardência ou coceira nos olhos	16	1,2
Andar cambaleante	16	1,2
Parestesia	16	1,2
Aumento da pressão arterial	14	1,1
Perda de cabelo	13	1
Total	1117	85,5

Utilizando a metodologia de Pearson et al. (1994), para determinação da preventabilidade (capacidade de prevenir a ocorrência) das RAM, foi obtido o resultado de que 78,8% (n = 1029) das reações relatadas (independente da causalidade) foram consideradas preveníveis. Considerando somente as RAM possíveis e prováveis, 978 seriam consideradas preveníveis (TABELA 12), ou seja, 95,0% das RAMT possíveis e/ou prováveis foram consideradas preveníveis.

A TABELA 12 demonstra a frequência das RAMT segundo relato dos pacientes, de acordo com os sistemas fisiológicos atingidos e a sua proporção.

TABELA 12 – Classificação das reações relatadas pelos entrevistados na PréIF, consideradas preveníveis e de causalidade possível/provável de terem sido causados pela AMT, segundo órgãos ou sistemas fisiológicos afetados e segundo ocorrência. Ribeirão Preto, 2002.

Órgão/sistema/tipo da reação	f	%
Sistema nervoso central	377	38,5
Gastrintestinais	165	16,9
Cardiovasculares	132	13,5
Órgãos dos sentidos	98	10,0
Neuro-musculares	76	7,8
Endócrinas	63	6,4
Genito-urinárias	33	3,4
Respiratórias	7	0,7
Dermatológicas	2	0,5
Hematológicas	1	0,1
Outros		
Síndrome de abstinência	22	2,2
Aumento da incidência de Infecções	2	0,2
Total	978	100,0

A TABELA 13 mostra a frequência dos sintomas considerados preveníveis, a proporção da probabilidade da RAM ter sido causada pela AMT, a severidade, a ocorrência e os motivos pelos quais as RAMT foram consideradas preveníveis.

TABELA 13 – Frequência dos sintomas relatados na PréIF, considerados preveníveis e de grande probabilidade de terem sido causados pela AMT, segundo causalidade, severidade, frequência de ocorrência e motivo de preventabilidade. Ribeirão Preto, 2002.

Variáveis	f	%
Probabilidade de ter sido causada pela AMT		
Possível	436	44,6
Provável	542	55,4
Severidade		
Leve	679	69,4
Moderada	277	28,3
Grave	22	2,2
Frequência de ocorrência segundo relato do paciente		
Frequente	628	64,3
Ocasional	253	25,9
Somente no início do tratamento	52	5,3
Raro	44	4,5
Motivo de preventabilidade*		
Paciente já apresentava condição clínica de risco anteriormente ao uso da AMT	425	43,5
Paciente havia apresentado anteriormente a reação com outros ADT	26	2,7
Paciente utilizava outros medicamentos que interagem com AMT	813	83,1
Baixa adesão do paciente envolvida	22	2,2

*Para alguns sintomas, mais de um motivo de preventabilidade estava associado, por isso, não totalizou em 978 sintomas

Deste modo, a correlação entre preventabilidade e algumas variáveis consideradas relevantes foi realizada, para determinar a existência e o grau de significância estatística. As variáveis foram: o sexo, a faixa etária, a dose relatada utilizada, o tempo de uso do medicamento, a causalidade determinada, a severidade classificada e o tipo de reação segundo sistemas fisiológicos atingidos (TABELA 14).

TABELA 14 – Correlação entre preventabilidade das RAMT e outras variáveis com as respectivas análises estatísticas, na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Variável	Preventabilidade		Total de RAM	Estatística
	Prevenível	Não prevenível		
Gênero				OR = 1,19
Feminino	916	251	1167	RR = 1,15
Masculino	113	26	139	$p > 0,4$
Idade (anos)				$\chi^2 = 42,78$
≤39	176	73	249	GL = 2
40-64	674	196	870	$p << 0,05^*$
≥65	179	8	187	
Dose utilizada (em comprimidos) ao dia				$\chi^2 = 18,87$
≤ 1	472	117	589	GL = 2
1,5 - 3	446	103	549	$p << 0,05^*$
≥ 4	111	57	168	
Tempo de uso da AMT				OR = 0,78
Até 1 ano	388	89	477	RR = 0,82
Mais de 1 ano	641	188	829	$p < 0,1$
Causalidade				$\chi^2 = 15,83$
Provável	542	142	684	GL = 2
Possível	436	135	571	$p << 0,05^*$
Duvidosa	51	0	51	
Severidade				$\chi^2 = 8,92$
Leve	723	218	941	GL = 2
Moderada	282	57	339	$p < 0,05$
Grave	24	2	23	
Tipo da reação				$\chi^2 = 369,23$ GL = 10 $p << 0,05^*$
Gastrointestinal	2	8	10	
Cardiovascular	142	2	143	
Hematológica	5	14	19	
Dermatológica	4	18	22	
Endócrina	120	96	216	
Anticolinérgica SNC	412	15	427	
Neuro-muscular	78	77	155	
Anticolinérgica periférica	241	39	280	
Outras	3	2	5	
Síndrome abstinência	22	6	28	
Total	1029 (78,8%)	277 (21,2%)	1306	

(OR = Odds Ratio; RR = Risco relativo; χ^2 = Qui quadrado; p = probabilidade e GL = Graus de Liberdade)

A análise estatística de significância de correlação de algumas variáveis com a preventabilidade das RAM relatadas, mostrou que o gênero e tempo de uso da AMT não indicou correlação positiva com a preventabilidade das RAMT ($p > 0,05$). Contudo, as variáveis: idade, dose utilizada (em comprimidos ao dia), causalidade e tipo da reação relatada tiveram relação estatisticamente significativa com a preventabilidade das mesmas ($p < 0,05$).

5.2.7 Aspectos qualitativos da assistência à saúde na PréIF

Impressão dos pacientes

Os 130 pacientes entrevistados no PréIF, em 2002, emitiram sua impressão quanto a sua saúde em geral, sua qualidade de vida, sobre a AMT, o atendimento na US, o atendimento do médico prescritor da AMT, suficiência de tempo da consulta e suficiência da informação médica sobre RAMT fornecida pelo prescritor. Os resultados podem ser observados na Figura 20.

Figura 20. Impressão dos 130 pacientes sobre alguns aspectos assistenciais e pessoais, na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

A maioria dos pacientes entendia que sua saúde, em geral, é no mínimo razoável (83,1%; n=108), assim como sua qualidade de vida (74,6%; n=97). Quanto à impressão sobre a AMT, a maioria a considerava um bom e/ou excelente medicamento (84,6%; n=110). Para o atendimento na US e o atendimento do médico que os acompanhava, os pacientes identificaram como bom e/ou excelente (69,2%; n= 90 e 84,6%; n=110, respectivamente).

Com relação ao tempo de consulta, a maioria (75,4%; n=98) entendeu que este foi suficiente para contar todos os sintomas que sentiram. Contudo, 24,6% (n=32) dos pacientes reclamaram deste tempo, dizendo ser insuficiente, tendo que resumir suas queixas ou mesmo deixar de mencioná-las ao médico. Por outro lado, grande parte (78,5%; n=102) deles identificou como insuficientes as informações médicas dadas sobre RAMT.

Prontuários médicos

A procura dos prontuários, na PréIF, foi feita para cada um dos 130 pacientes, entretanto, foram encontrados somente 114. Nestes, foi observado que o número de consultas por paciente variou de 01 a 123, com a média de $11,5 \pm 14,0$.

Dos 114 prontuários, somente em 51 (44,7%) foram encontradas anotações dos médicos de RAMT suspeitas.

Em 66 prontuários (57,9%), foi verificada a presença de solicitação e/ou resultado dos exames necessários para a monitoração, tanto do andamento da terapêutica da AMT, quanto das RAMT suspeitas, como pode ser visto na TABELA 15, de acordo com a frequência de aparição de cada exame.

TABELA 15 – Exames de monitoração recomendados para pacientes em uso de AMT e número de pacientes monitorados, constantes nos prontuários médicos na PréIF. Ribeirão Preto, 2002.

Exames	Pacientes monitorados
1.Hemograma	19
2.Glicose	18
3.Aferição da Pressão Arterial (PA)	0
4.Eletrocardiograma	11
5.Testes de glaucoma	0
6.Exames dentais	0
7.Determinação da função hepática	6
8. Determinação da função renal	8
9.Determinação plasmática de antidepressivos tricíclicos	4
Nenhum exame solicitado	78

Embora 46,3% das RAMT tenham alterado o estilo de vida dos pacientes ou interferiram na sua ocupação, somente 31,6% (n = 412) destas reações geraram ao menos uma consulta médica. A maioria das vezes, os pacientes não tomaram nenhuma atitude a respeito dos sintomas que sentiam ou manejaram as reações eles próprios (26,9%). Por outro lado, das consultas requeridas por causa das reações (n = 412), somente 230 (55,8%) geraram um manejo médico, como pode ser observado na TABELA 16.

TABELA 16 – Tipos de manejo das reações realizado pelos médicos reclamadas em consulta na PréIF, segundo relato dos pacientes. Ribeirão Preto, 2002.

Manejo médico	%
1. Manejo específico da AMT (dose, horário ou retirada)	28,6
2. Prescreveram outros medicamentos em adição	49,4
3. Manejaram a terapêutica do paciente (exceto AMT)	5,6
4. Orientaram quanto a comportamento, prescrição não medicamentosa	15,2
5. Solicitaram exames	7,7
6. Encaminharam para internação	1,0

5.3 INDICADORES DO PERFIL MÉDICO

Para obter o perfil profissional (seus conhecimentos sobre RAM, diagnóstico de depressão e de mialgias tratáveis com a AMT) e para melhor definição da estratégia de intervenção (informações a serem dadas), foram enviados questionários aos 32 médicos (neurologistas, psiquiatras, reumatologistas e infectologistas) das US estudadas.

Foram recebidos 13 (40,6%) questionários respondidos pelos médicos, cujos principais resultados estão demonstrados nas Tabelas 17 a 23 e Figuras 21 a 23.

A maioria dos respondentes foi do sexo masculino (77%; n=10), com idade entre 31 e 40 anos (54%; n=7), atuantes na especialidade de neurologia (31%; n=4). Também a maioria atuava na especialidade há mais de 10 anos (46%; n=6) e trabalhava no SUS há mais de 6 anos (69%; n=9) (Figura 21).

Importante enfatizar que as respostas, excetuando as de gênero, idade, especialidade e tempo de atuação, não foram únicas e excludentes, pois cada médico poderia ter respondido mais de uma opção para cada pergunta e, portanto, o total de cada uma não resultou em 100% dos respondentes.

Com relação a sua atividade por setor, 100% dos respondentes afirmou que trabalhava no setor público, mas houve médicos que atuavam em clínicas próprias ou particulares e até professores de universidades, concomitantemente à atenção no setor público. Ainda quanto ao perfil de atuação, a Figura 21 mostra que 85% (n=11) dos respondentes atuava no nível de atenção secundário e que todos trabalhavam nos turnos da manhã e tarde e 53% afirmou atender de 16 a 40 pacientes ao dia (n=7).

Interessante observar que, quanto à impressão dos médicos sobre suas responsabilidades, habilidades e limitações em relação à sua atuação no manejo da depressão e mialgias (TABELA 17), apenas pequena parcela acreditava que podia tratar tais condições

e/ou enfermidades com terapias não medicamentosas (23%; n=3 em ambas enfermidades). A maioria (46%) acreditava que poderia diagnosticar e tratar depressão com medicamentos, independente da especialidade. Apenas um dos 13 respondentes afirmou que o manejo da depressão não se aplicava a sua especialidade médica. Quanto às dores, a maioria (77%) acreditava que podia diagnosticar mialgias, embora menor proporção (69%) acreditava que poderia tratá-las, com medicamentos, ou não.

Figura 21. Perfil dos médicos respondentes segundo gênero, a faixa etária e nível de atuação.

Ribeirão Preto, 2003.

Quanto às questões sobre suas limitações: todos os respondentes estavam autorizados pela SMSRP a prescrever os medicamentos disponíveis na rede pública para a terapêutica dessas condições/enfermidades; nenhum acreditava haver uma deficiência em tratamentos efetivos contra depressão ou mialgias; nenhum acreditava que o tempo da consulta fosse pouco para anamnese adequada, um destes entendeu que o tempo da consulta era pouco para a educação ou orientação do paciente; nenhum acreditava que seus conhecimentos sobre os critérios diagnósticos (da depressão ou mialgias) eram incompletos, mas alguns acreditavam que os conhecimentos sobre o tratamento destas o eram (23%; n = 3) (TABELA 17).

TABELA 17– Impressão médica sobre suas responsabilidades, habilidades, limitações de atuação e diagnóstico e/ou tratamento da depressão e de mialgias. Ribeirão Preto, 2003.

Impressões	N	%
Impressão sobre sua atuação quanto a depressão		
<u>Diagnosticar</u> depressão é minha responsabilidade	6	46
<u>Tratar</u> pacientes deprimidos é minha responsabilidade	3	23
Eu posso <u>diagnosticar</u> depressão	6	46
Eu posso tratar depressão com medicamentos	6	46
Eu posso tratar depressão com terapias não medicamentosas	3	23
Não se aplica a especialidade	1	8
Impressão sobre sua atuação quanto às dores		
<u>Diagnosticar</u> dor é minha responsabilidade	6	46
<u>Tratar</u> pacientes com mialgias é minha responsabilidade	3	23
Eu posso <u>diagnosticar</u> mialgias	10	77
Eu posso tratar mialgias com medicamentos	6	46
Eu posso tratar mialgias com terapias não medicamentosas	3	23
Limitações próprias para o tratamento de depressão/dores		
Meu conhecimento sobre tratamento dessas condições/enfermidades é incompleto	3	23
O tempo da consulta é pequeno para que eu aconselhe ou eduque o paciente	1	8
As opções terapêuticas padronizadas pela Secretaria Municipal de Saúde são limitadas	8	62
Nenhuma limitação	1	8
Impressão das limitações do seguimento da terapêutica pelos pacientes		
O paciente ou sua família são relutantes em aceitar o diagnóstico	2	15
Paciente tem relutância em tomar os antidepressivos	5	38
Paciente tem preocupações sobre RAM	4	31
Paciente tem relutância em consultar um profissional da saúde mental	10	77
Baixa escolaridade	1	8
Paciente experimenta RAM	1	8
Baixo poder aquisitivo para comprar medicamentos mais modernos	1	8
Não respondeu	1	8

Todos acreditavam que poderiam diagnosticar, mas somente alguns admitiram serem incapazes de tratar tais enfermidades.

Ainda na TABELA 17, estão demonstradas as impressões dos médicos sobre as limitações dos pacientes para o seguimento da terapêutica. A maioria acreditava que os principais limitantes eram a consulta do paciente por um profissional da saúde mental (77%), a relutância dos pacientes em usar antidepressivos (38%) ou ainda as preocupações dos pacientes com RAM (31%).

Quando questionados quanto a sua impressão sobre a percentagem máxima de pacientes que os procuravam, cujo diagnóstico resultava em depressão ou mialgias, acreditavam que era de 23 e 17%, respectivamente para as enfermidades (Figura 22). E quando questionados sobre a frequência máxima de prescrição de ADT, para tais enfermidades, a média foi de 41%, tanto para a depressão quanto para mialgias.

Figura 22. Médias das frequências máximas dos pacientes, com depressão e mialgias e da prescrição de ADT para as mesmas. Ribeirão Preto, 2003.

Com relação ao entendimento pessoal dos respondentes sobre o conceito de RAM, nenhum dos médicos acreditava que todas as opções fornecidas fossem constituintes deste

conceito. Inclusive, ninguém acreditou que sobredoses e/ou ineficácia do medicamento pudessem ser consideradas RAM. A grande maioria (85%) acreditava que o termo RAM estivesse ligado aos efeitos colaterais ou às reações de hipersensibilidade (77%) (Figura 23).

Figura 23. Entendimento dos médicos sobre a conceituação do termo RAM. Ribeirão Preto, 2003.

O questionamento quanto à postura médica na anamnese revelou que 100% dos respondentes afirmou questionar sobre a ocorrência de RAM nas consultas e 69% afirmou que somente alguns pacientes se queixavam de reações indesejadas (TABELA 18).

Quanto ao uso de medicamentos concomitantemente com a AMT, 77% dos médicos respondeu que todos os pacientes são questionados. Nenhum médico admitiu esquecer de perguntar sobre outros medicamentos aos pacientes, nem pensava que era irrelevante tal questionamento (TABELA 18).

Em relação às informações fornecidas a seus pacientes sobre RAM, nenhum dos médicos respondeu que avisava sobre todas as reações, mas sim as mais incômodas ou as mais graves, ou ainda as mais frequentes. Apenas um médico respondeu que nunca informava

sobre RAM. O motivo estava ligado: a receios de baixa adesão por parte dos pacientes, à crença na não-necessidade, à falta de tempo para informar ou ainda o baixo nível intelectual dos pacientes para poder compreender tais reações (TABELA 18).

TABELA 18 – Questões referentes ao comportamento médico sobre PRM, na anamnese. Ribeirão Preto, 2003.

Questões	N	%
Questiona RAM na anamnese?		
Sim	13	100
Não	0	0
Quantidade de pacientes que se queixam sobre RAM		
Muitos	4	31
Alguns	9	69
Nenhum	0	0
Frequência de questionamento sobre uso de outros medicamentos na anamnese		
Todos os pacientes são questionados	10	77
Alguns pacientes específicos, porque têm determinada condição/enfermidade	3	23
Alguns pacientes específicos porque usam determinados medicamentos	2	15
Informa ao(s) paciente(s) as RAM dos medicamentos que prescreve?		
não, nunca	1	8
as mais comuns	10	77
as mais graves	8	62
as mais incômodas	6	46
às vezes	1	8
Se não, porquê?		
tenho medo de causar baixa adesão a terapêutica pelo paciente	1	8
não há tempo suficiente	1	8
não vê necessidade	1	8
baixo nível intelectual	1	8

Muito embora não tivessem sabido conceitualizar RAM no questionamento anterior, apenas 38% dos médicos respondeu que sabiam todas as RAM dos ADT, mas a maioria disse conhecer as mais frequentes (62%). Quanto ao manejo das reações, apenas 46% respondeu que sabiam manejar todas as reações ou interações medicamentosas que ocorressem com o paciente e apenas um médico admitiu não saber manejar. A grande maioria (85%) respondeu que tinha dúvidas sobre RAM e as solucionavam consultando os livros de

farmacologia (77%), o DEF (62%) e *sites* específicos da *internet* (54%). Outras fontes de informação também foram citadas, como podem ser observadas na TABELA 19.

TABELA 19 - Conhecimento dos médicos sobre os problemas relacionados com os medicamentos antidepressivos tricíclicos. Ribeirão Preto, 2003.

Questões	N	%
Conhecimento sobre perfil de RAM dos ADT		
Sim, sei todas as RAM	5	38
Sei somente as mais freqüentes	8	62
Sei somente as de maior gravidade	4	31
Sabe manejar RAM e interações dos antidepressivos?		
Sim, sei manejar todas reações/interações	6	46
Somente as de maior gravidade	2	15
Somente as de maior freqüência	5	38
Não sei	1	8
Não respondeu	1	8
Tem duvida sobre RAM/interações?		
Sim	11	85
Não	2	15
Qual a fonte de informação normalmente recorrida para sanar a duvida sobre PRM?		
Livros farmacologia	10	77
Colegas	1	8
DEF	8	62
Panfletos de laboratórios	3	23
Memento terapêutico	3	23
Revistas científicas	3	23
Palestras	1	8
Discussão de casos clínicos	1	8
Professor	1	8
<i>Sites</i> específicos da <i>Internet</i>	7	54
<i>Sites</i> de busca geral	2	15

Interessante observar na TABELA 20, que 53% dos médicos acreditava que a freqüência de vivência de RAM pelos pacientes na prática diária, estava abaixo de 30%. Uma freqüência de ocorrência acima de 50% era do entendimento de apenas 23% dos médicos, *versus* a freqüência de 100% de vivência de RAM pelos pacientes entrevistados, segundo seus relatos.

TABELA 20 - Impressão dos médicos sobre frequência de RAM na prática diária. Ribeirão Preto, 2003.

Frequência (%) de pacientes que vivenciam RAM na prática diária	N	%
Menos de 10	4	30
De 10-20	2	15
De 20-30	1	8
De 30-40	2	15
De 40-50	1	8
De 50-60	2	15
De 60-70	1	8
Acima de 70	0	0

A impressão dos médicos acerca dos fatores que determinavam ou influenciavam na sua prescrição de AMT foi respondida como sendo pelas indicações do ADT mencionado, principalmente para manejo de mialgias e dores (92%) e de depressão em menor proporção (62%). Contudo, houve quem admitiu prescrever por pressão dos pacientes e pela falta de conhecimento de outros medicamentos com as mesmas indicações. A indisponibilidade de outros antidepressivos na rede foi um fator importante, citado por 69% dos respondentes (TABELA 21).

TABELA 21 – Impressão dos médicos sobre os fatores determinantes da prescrição de AMT. Ribeirão Preto, 2003.

Determinantes da prescrição de AMT	n	%
Prescrevo para tratamento de depressão	8	62
Prescrevo para manejo de mialgias/dor	12	92
Prescrevo para manejo de problemas reumatológicos inespecíficos	2	15
Prescrevo para manejo de Insônia	2	15
Prescrevo para manejo de doenças somáticas	1	8
Prescrevo por solicitação/pressão/expectativas dos pacientes	1	8
Indisponibilidade de outros antidepressivos na rede	9	69
A AMT possui relação risco/benefício/custo favorável quando comparado com outras opções terapêuticas	3	23
Falta-me conhecimento de outros medicamentos	1	8

Quando questionados sobre as impressões adicionais que gostariam de enfatizar sobre a AMT, os médicos citaram pontos negativos sobre o medicamento, como contra-indicações, efeitos colaterais, posologia incômoda, o fato de haver medicamentos mais

modernos para o tratamento da depressão e, novamente, o fato de que era o único antidepressivo disponível na rede (TABELA 22).

TABELA 22 – Outras impressões dos médicos sobre a AMT. Ribeirão Preto, 2003.

Impressões sobre a AMT	n	%
Possui baixo custo	3	23
É eficaz contra a depressão	4	31
É eficaz em mialgias	2	15
É bem tolerado em doses baixas ou médias	2	15
Possui contra-indicações importantes limitantes	3	23
Possui diversos efeitos colaterais	2	15
É obsoleto para tratamento da depressão	1	8
A posologia é incomoda	1	8
É o único ADT disponível na rede	1	8
Deve ser prescrito por profissionais da saúde mental	1	8
Nenhuma impressão adicional	6	46

Para que fosse possível direcionar as informações farmacêuticas aos prescritores, foi questionado qual seria a melhor forma de educação continuada sobre medicamentos e RAM, para a sua prática diária. Os médicos preferiram, em sua maioria, receber o material na US em que trabalham ou diretamente via *e-mail/Internet*. Grande parte citou os seminários da equipe de farmácia e terapêutica como sendo uma forma interessante de atualização (TABELA 23).

TABELA 23 - Impressão dos médicos acerca da educação continuada sobre medicamentos. Ribeirão Preto, 2003.

A melhor forma de educação continuada sobre medicamentos e RAM para a sua prática diária	N	%
Seminários em grupo (equipe de farmácia e terapêutica – farmacêuticos, médicos, enfermeiras)	6	46
Seminários em grupo (médicos)	2	15
Visita de representantes de laboratório	1	8
Palestras de farmacêuticos	3	23
Correspondência direta de artigos/estudos por e-mail/internet	7	54
Correspondência direta artigos/ estudos por correios	2	15
Material disponibilizado para a unidade de saúde onde trabalho	7	54
Biblioteca	1	8
Não respondeu	1	8

5.4 INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

5.4.1 Solicitação de sugestões de manejo dos PRM encontrados

Foi enviada uma carta aos prescritores de AMT, do SUSRP, contendo abordagem geral de métodos, principais resultados obtidos, objetivos do estudo e solicitação de sugestões (participação médica) para a elaboração de um guia consensual de manejo de RAMT, para diminuir a incidência daquelas preveníveis e não preveníveis, inclusive.

Após 1 a 2 semanas foi feita a coleta das sugestões de manejo. Para os não respondentes foram enviados um “lembrete” e solicitação de colaboração. Um total de 14 prescritores respondeu a esta solicitação, que após ter sido consolidada, foi anexada à apostila, descrita a seguir.

5.4.2 Informações farmacêuticas fornecidas aos prescritores

Foi elaborada uma apostila contendo informações relevantes sobre a AMT, com base:

- nas respostas obtidas dos médicos respondentes ao questionário enviado;
- no perfil de PRM obtido na anamnese farmacêutica;
- nas sugestões fornecidas pelos médicos sobre manejo dos principais PRM encontrados.

Assim, foi enviada, via gerente das US, uma apostila para cada prescritor, composta por duas partes: a) monografia científica sobre os ADT; b) artigo científico sobre abordagem clínica de doenças iatrogênicas (ANEXO I).

a) A monografia científica sobre os ADT continha as seguintes informações:

1. Categoria
2. Indicações
3. Precauções antes de usar o medicamento
 - 3.1 Sensibilidade cruzada ou problemas relacionados
 - 3.2 Gravidez
 - 3.3 Aleitamento materno
 - 3.4 Pediatria
 - 3.5 Geriatria
 - 3.6 Odontologia
 - 3.7 Condições clínicas de risco
4. Posologia
5. Monitoração do paciente
6. Interações medicamentosas
7. Reações adversas
 - 7.1 Necessitam de atenção médica
 - 7.2 Necessitam de atenção médica apenas se continuam ou incomodam
 - 7.3 Sintomas de superdosagem aguda
 - 7.4 Sintomas de síndrome de abstinência
8. Manejo das principais reações adversas, segundo sugestões dos médicos do SMSRP e da literatura
 - 8.1 Estratégias sugeridas para melhorar a segurança no uso da AMT
9. Mecanismo de ação
10. Farmacocinética
11. Referências bibliográficas utilizadas

b) O artigo científico anexado à apostila foi: GRUCHALLA, R.S., 2000. Clinical assessment of drug-induced disease. *The Lancet*, 356:1505-1511. (texto original, não traduzido).

5.4.3 Visitação médica

Dos 32 médicos prescritores, 22 foram visitados pela pesquisadora para obtenção da impressão sobre o trabalho. Após três tentativas de visita para cada médico, não foram encontrados 10 prescritores (motivos: afastamento = 4; Evasões = 6).

O tempo médio de entrevista com os 22 encontrados foi de 13 minutos (variação de 1 a 58min).

Neste tempo de conversação, alguns tópicos e temas que surgiram foram sendo discutidos com cada prescritor. Inicialmente foram questionados sobre o recebimento do material fornecido. Em caso negativo, uma nova cópia foi entregue, em mãos. Foi questionado, em seguida, se o material foi ou estava sendo utilizado na prática clínica diária e se necessitavam de fontes de informação adicionais e complementares. Foi questionada também a impressão individual sobre o trabalho realizado e foi demonstrada disponibilidade para discussão de quaisquer tópicos e temas relacionados com RAM, especialmente com a AMT, sobre as políticas de saúde ou outros assuntos pertinentes. Deste modo, os temas e tópicos que emergiram das entrevistas estão apresentados na TABELA 24.

TABELA 24 – Temas e tópicos emergidos nas entrevistas com os prescritores. Ribeirão Preto, 2003.

Temas/tópicos	F
1 Justificativas para o uso da AMT	
Pacientes que apresentam RAM são aqueles que não foram bem orientados	1
Prescrição médica como remédio para poliqueixosos	1
Pressão dos pacientes para receberem prescrição de AMT como panacéia	1
Relação risco/benefício da AMT é benéfica	1
Sistema impeditivo de atualização profissional	1
Disponibilidade na rede sanitária: falta de opção terapêutica	5
2 Questionamentos sobre a metodologia utilizada	
Manejo não medicamentoso das RAM	1
Pacientes psiquiátricos como relatores de RAM	1
Pacientes são relatores ruins aos médicos sobre RAM	2
Motivo de escolha do ADT	2
3 Discussões sobre os resultados encontrados e mudança de comportamento	
Forma de abordagem para identificação de RAM	1
Incidência de RAM	1
Interações medicamentosas informadas	1
Tempo de uso da AMT	1
Uso massificado da AMT	1
Introdução do farmacêutico na equipe de saúde como informador	2
RAM podem ser confundidas como doenças de base	2
Relação risco/benefício da AMT é maléfica	3
4 Utilidade do material criado e oferecido	
Material dispensável pois RAM são conhecidas	2
Material interessante como fonte de informação	2

5.5 VERIFICAÇÃO DA INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

5.5.1 Entrevistas na Pós-Intervenção

Após a PréIF e a etapa de IF, como estabelecido na metodologia, foi aguardado um tempo de 6 meses para que os pacientes pudessem retornar a seus médicos e para que fosse percebido, na PósIF, alguma alteração comportamental dos prescritores no aspecto assistencial.

Assim, foram convidados para re-entrevista na pós-intervenção (PósIF), todos os 130 pacientes da PréIF. Para cada paciente foi enviado um telegrama, convidando para a consulta farmacêutica na US onde era atendido pelo prescritor de AMT. Caso o paciente faltasse, foram re-convidados mais 2 vezes. Os motivos das perdas estão mostrados na Figura 24. Foi utilizado na PósIF, o mesmo roteiro e método de entrevistas da PréIF.

Figura 24. Distribuição dos convidados para a re-entrevista, na PósIF. Ribeirão Preto, 2004.

Foram encontrados e entrevistados 65 pacientes, que é a sub-amostra dos 130 inicialmente entrevistados (PréIF) e cujo perfil sócio-econômico foi mantido. Estes 65 pacientes re-entrevistados é que foram considerados como indicadores para a verificação do impacto da intervenção farmacêutica, pois suas respostas PréIF e PósIF puderam ser comparadas.

O perfil dos entrevistados, no PósIF, como sub-amostra dos entrevistados na PréIF, não sofreu alteração: a maioria dos entrevistados nesta fase foi constituída por mulheres (86%), com relação masculino/feminino de 0,140, muito próxima à razão entre sexos da amostra do PréIF, que foi de 0,139. Os entrevistados no PósIF possuíam idade que variou de 23 a 89 anos, com média de 55,2 anos (DP = 13,61), sendo 12% os pacientes até 39 anos, 62% os pacientes entre 40 e 64 anos e 26% os pacientes acima de 65 anos; os entrevistados no PósIF utilizaram a AMT para depressão (59%), para analgesia (29%) ou para ambas finalidades (12%). Os hábitos de consumo de substâncias como cafeína, tabaco e álcool não foram alterados pelos pacientes, conforme relato dos mesmos nas entrevistas PósIF, assim como permaneceram as suas condições sócio-econômicas (*status marital*, escolaridade, ocupação, número de componentes da família e renda familiar) e as suas condições clínicas.

5.5.2 Reações adversas

Os resultados a seguir apresentados são relativos aos 65 pacientes entrevistados nos períodos PréIF e PósIF.

Os entrevistados no PósIF continuaram a relatar RAMT enquanto usavam este medicamento (100%). Apesar de que em alguns casos o médico tenha retirado a AMT ou alterado o antidepressivo, as RAM aqui citadas são referentes ao período em que os pacientes ainda utilizavam a AMT.

As RAMT relatadas pelos pacientes no PósIF, identificadas segundo o tipo (TABELA 25 e Figura 25) e apresentadas qualitativamente no PréIF e PósIF (TABELA 26), foram re-classificadas quanto a sua causalidade, severidade e preventabilidade. Destas classificações e

categorizações, foi possível estabelecer comparações para verificar o nível de significância entre os períodos PréIF e PósIF, mostrados nas TABELAS 27 a 30.

TABELA 25 – Tipos de RAMT, segundo órgãos relacionados, distribuídos nos períodos pré e pós-intervenção. Ribeirão Preto, 2004.

Tipos de RAMT	PréIF	%	PósIF	%	<i>P</i>
Anticolinérgicos periféricos	143	21,1	120	23,8	0,011*
Anticolinérgicos do SNC	221	32,5	169	33,5	0,012*
Endócrinos	105	15,5	62	12,3	<0,001*
Neuromusculares	82	12,1	61	12,1	0,083
Cardiovasculares	79	11,6	59	11,7	0,005*
Síndrome de abstinência	17	2,5	17	3,4	0,157
Hematológicos	12	1,8	7	1,4	0,014*
Dermatológicos	14	2,1	6	1,2	0,008*
Gastrointestinais	4	0,6	3	0,6	0,564
Outros (infecções)	2	0,3	1	0,2	0,320
Total	679	100,0	505	100,0	

* $p < 0,05$ = diferença estatisticamente significativa

Pode ser observado pela TABELA 25 e Figura 25, que os tipos de RAMT do PréIF foram mantidos semelhantes no PósIF, em termos de frequência. Os tipos de RAMT mais relatados pelos 65 pacientes entrevistados foram, principalmente, os efeitos anticolinérgicos (periféricos ou no SNC), seguidos pelos efeitos endócrinos, neuromusculares e cardiovasculares. Qualitativamente podem ser identificadas tais reações, demonstradas na TABELA 26.

Figura 25. Tipos de RAMT relatadas no PósIF. Ribeirão Preto, 2004.

TABELA 26 – Frequência das reações adversas relatadas pelos pacientes, no PósIF, com incidência maior ou igual a 1% do total das RAM relatadas, independente de severidade, mas de causalidade possível ou provável. Ribeirão Preto, 2004.

RAMT relatadas	f	%
Boca seca, gosto ruim na boca	43	8,5
Sonolência	31	6,1
Hipotensão ortostática	30	5,9
Constipação	26	5,1
Fraqueza, cansaço, moleza	25	5,0
Aumento do apetite	24	4,8
Ganho de peso	21	4,2
Nervosismo	20	4,0
Batimentos cardíacos irregulares	18	3,6
Tonteira	18	3,6
Síndrome de abstinência	17	3,4
Zumbido	16	3,2
Visão borrosa	15	3,0
Retenção urinária	12	2,4
Confusão mental	11	2,2
Náuseas, vômitos, irritação gástrica	11	2,2
Distúrbios da concentração	10	2,0
Acinesia	9	1,8
Esquecimento	9	1,8
Tremor muscular	9	1,8
Ansiedade	8	1,6
Disfonia	8	1,6
Parestesia	8	1,6
Andar cambaleante	7	1,4
Diminuição da libido	7	1,4
Dor de cabeça	7	1,4
Dor nos olhos	7	1,4
Secura ocular	7	1,4
Aumento pressão arterial	6	1,2
Alucinações	5	1,0
Dificuldades para engolir	5	1,0
Rouquidão	5	1,0
Sonhos vívidos	5	1,0
Hemorragias	5	1,0
Aumento no tamanho das mamas	4	0,8
Diminuição da pressão arterial	4	0,8
Delírios	3	0,6
Perda de peso	3	0,6
Sudorese excessiva	3	0,6
Total de RAMT relatadas no PósIF	505	100,0

TABELA 27 – Causalidade das RAMT relatadas pelos pacientes nos períodos PréIF e PósIF. Ribeirão Preto, 2002-2004.

Causalidade	PréIF	%	PósIF	%
≤ 0 (duvidosa)	0	0	0	0
De 1 a 4 (possível)	472	69,5	135	26,7
De 5 a 8 (provável)	207	30,5	370	73,3
≥ 9 (definida)	0	0	0	0
Total RAM	679	100	505	100

Quanto à causalidade das RAMT, no PréIF e PósIF, pode ser observado pela TABELA 27 que não houve reações classificadas como duvidosas nem definidas. Contudo, a frequência de ocorrência das prováveis e possíveis foi invertida, sendo que no PósIF, a causalidade das RAMT foi maior para as prováveis, mas não estatisticamente diferente.

Apesar disso, houve diferença (PréIF/PósIF) estatisticamente significativa para as RAMT possíveis ($p < 0,001$).

TABELA 28 – Severidade das RAMT relatadas pelos pacientes nos períodos PréIF e PósIF. Ribeirão Preto, 2002-2004.

Severidade	Pré	%	PósIF	%	χ^2	P
Graves	106	15,6	92	18,2	4,84	0,028*
Moderadas	327	48,2	109	21,6	33,00	< 0,001*
Leves	246	36,2	304	60,2	0,20	0,655
Total	679	100,0	505	100,0		

* $p < 0,05$ = diferença estatisticamente significativa

Em relação à severidade das RAMT, a TABELA 28 demonstra que as RAM moderadas foram mais frequentes no período PréIF, diminuindo em mais de 50% no período PósIF. As RAM leves ocuparam o primeiro lugar em ocorrência no PósIF. Houve diferença significativa entre o PréIF e PósIF nas severidades tipo graves e moderadas.

TABELA 29 – Preventabilidade das RAMT relatadas pelos pacientes, no PréIF e PósIF. Ribeirão Preto, 2002-2004.

Preventabilidade	PréIF	%	PósIF	%
Paciente já apresentava condição clínica impeditiva de uso da AMT	245	36,1	185	36,6
Paciente usava outros medicamentos que interagem com a AMT	465	68,5	367	72,7
RAM relacionada com não-adesão	13	1,9	13	2,6
História prévia de alergia a AMT ou ADT	30	4,4	21	4,2
RAM não preveníveis	125	18,4	72	14,3
Total	679	100,0	505	100,0

Quando os dados apresentados na TABELA 29 são observados, pode ser percebido que, apesar do número de RAMT relatadas ter diminuído, a frequência de ocorrência da preventabilidade (em %) foi mantida muito similar nos dois períodos, sendo que o principal motivo de preventabilidade em ambos foi a questão da interação medicamentosa com a AMT, apesar do número de medicamentos ter diminuído no PósIF (TABELA 30).

A análise estatística revelou que as RAMT não preveníveis no PréIF são estatisticamente diferentes das RAMT da PósIF ($\chi^2 = 12,00$; $p = 0,005$) e que, agrupadas as RAMT preveníveis, estas não foram significativamente diferentes entre si nos dois períodos de IF ($\chi^2 = 3,00$; $p = 0,083$). Qualitativamente, pode ser observado na TABELA 30 que houve um aumento do número de RAMT preveníveis no PósIF, assim como as RAMT relacionadas com a não-adesão.

TABELA 30 – Número de medicamentos usados concomitantemente com a AMT, relatados pelos pacientes nos períodos PréIF e PósIF. Ribeirão Preto, 2002-2004.

Número	PréIF	%	PósIF	%
0	1	1,5	0	0,0
de 1 a 2	6	9,2	16	24,6
de 3 a 5	26	40,0	43	66,2
de 6 a 9	22	33,8	5	7,7
10 ou mais	10	15,4	1	1,5
Total	65	100,0	65	100,0

Desta forma, a TABELA 30 foi criada para mostrar o número de medicamentos usados concomitantemente com a AMT, nos dois períodos da intervenção farmacêutica, e mostra que houve uma redução deste número, onde a maioria dos pacientes no PósIF utilizou até 5 medicamentos adicionalmente à AMT (90,8%), invertendo a frequência do PréIF, que foi a maioria utilizar acima de 3 medicamentos adicionais (89,3%).

5.5.3 Aspectos qualitativos da assistência à saúde: Impressão dos pacientes

Utilizando o mesmo método qualitativo do PréIF (escala visual tipo régua) para identificar a impressão dos pacientes quanto a alguns aspectos relacionados com a assistência à saúde nas US, foi obtida a TABELA 31, que compara as impressões dos mesmos pacientes nos períodos PréIF/PósIF.

TABELA 31 – Impressão dos pacientes quanto aos aspectos qualitativos da assistência à saúde nos períodos PréIF e PósIF. Ribeirão Preto, 2002-2004.

Itens	Impressão	PréIF	%	PósIF	%	P
Sua saúde em termos gerais	Excelente	7	10,8	12	18,5	0,318
	Bom	19	29,2	13	20,0	
	Razoável	30	46,2	29	44,6	
	Ruim	6	9,2	3	4,6	
	Péssimo	3	4,6	8	12,3	
Sua qualidade de vida	Excelente	8	12,3	6	9,2	0,010*
	Bom	20	30,8	19	29,2	
	Razoável	25	38,5	32	49,2	
	Ruim	1	1,5	7	10,8	
	Péssimo	11	16,9	1	1,5	
Sobre a AMT	Excelente	18	27,7	19	29,2	0,171
	Bom	37	56,9	26	40,0	
	Razoável	8	12,3	13	20,0	
	Ruim	1	1,5	5	7,7	
	Péssimo	1	1,5	2	3,1	
Atendimento na unidade de saúde	Excelente	21	32,3	17	26,2	0,348
	Bom	25	38,5	27	41,5	
	Razoável	9	13,8	14	21,5	
	Ruim	5	7,7	6	9,2	
	Péssimo	5	7,7	1	1,5	
Atendimento médico	Excelente	28	43,1	28	43,1	0,844
	Bom	29	44,6	25	38,5	
	Razoável	6	9,2	9	13,8	
	Ruim	1	1,5	1	1,5	
	Péssimo	1	1,5	2	3,1	
Tempo de consulta médica	Insuficiente	17	26,2	19	29,2	0,715
	Suficiente	48	73,8	46	70,8	
Informações fornecidas pelos médicos sobre a AMT e suas RAM	Insuficiente	49	75,4	41	63,1	0,144
	Suficiente	16	24,6	24	36,9	
Informações fornecidas pelos farmacêuticos sobre a AMT e suas RAM	Insuficiente	62	95,4	63	96,9	0,564
	Suficiente	3	4,6	2	3,1	

Os números apresentados na TABELA 31 mostram a impressão dos pacientes sobre os aspectos assistenciais (atendimento médico, tempo de consulta, atendimento na US, informações fornecidas pelos médicos e farmacêuticos sobre a AMT e suas RAM) e aspectos pessoais (saúde em geral, qualidade de vida e sobre a AMT).

A análise estatística dos dados componentes da TABELA 31 foi realizada por item e as impressões dos pacientes foram agrupadas para que fosse determinada a probabilidade de haver (ou não) diferenças estatisticamente significantes entre estas impressões, de forma global. Apesar de estatisticamente não significante quando aplicado o teste do χ^2 na maioria dos itens, foi observado pontualmente o seguinte:

Aspectos assistenciais: houve um aumento na impressão positiva (excelente ou bom) quanto ao atendimento na US e ligeira diminuição da impressão positiva em relação ao atendimento médico, com manutenção da impressão sobre o tempo de consulta (suficiente). As informações fornecidas pelos médicos aos pacientes mostraram um ligeiro aumento na impressão positiva, enquanto que as informações fornecidas pelos farmacêuticos mostraram, também, um ligeiro aumento na impressão negativa (“ruim ou péssimo”).

Com relação aos aspectos pessoais e sobre a AMT, os pontos mais notáveis foram: apesar da impressão de ter piorado sua saúde em geral (aumento da frequência de “péssimo”), os pacientes relataram aumento na impressão positiva do item saúde. Identificaram que sua qualidade de vida piorou, embora a impressão “péssimo” tenha diminuído notavelmente. E sobre a AMT, houve um aumento da impressão negativa dos entrevistados, classificando-a mais frequentemente como “ruim ou péssima”.

5.5.4 Assistência médica

Para analisar o comportamento médico no período PósIF, foram visitadas em 2004, as US na busca dos prontuários dos 65 pacientes entrevistados. Caso os prontuários não fossem encontrados, foram procurados em até 2 outros dias diferentes. Somente 9 não foram encontrados.

Os indicadores de assistência médica anteriormente definidos: relato de suspeita de RAMT, explicitação do manejo da AMT ou outras providências medicamentosas ou não-medicamentosas e explicitação da solicitação de exames laboratoriais de monitoração do uso da AMT foram pesquisados nos prontuários, como demonstrado nas Tabelas 32 a 35.

TABELA 32 - Relato de suspeita de RAMT constantes nos prontuários nos períodos PréIF e PósIF. Ribeirão Preto, 2002-2004.

	PréIF	%	PósIF	%
Sim	21	32,3	42	64,6
Não	35	53,8	14	21,5
Não encontrados	9	13,8	9	13,8
Total	65	100,0	65	100,0

Pela TABELA 32, foi observado aumento na frequência de relato ou anotações de suspeita de RAMT em 100% dos prontuários no período PósIF, com diferença estatisticamente significativa ($\chi^2 = 14,23$; $p < 0,001$).

Foi observado melhora em todas informações mencionadas nos prontuários. Pode ser percebido na TABELA 33, que ocorreu aumento no manejo específico da AMT, diminuição da prescrição de outros medicamentos em adição, aumento no manejo da terapêutica do paciente, aumento da orientação e/ou prescrição não-medicamentosa e aumento no encaminhamento para internação.

TABELA 33 - Manejo médico explicitado nos 65 prontuários, nos períodos PréIF e PósIF. Ribeirão Preto, 2002-2004.

Manejo	PréIF	PósIF	χ^2	P
Não mencionaram manejo nos prontuários	62	56	4,50	0,034*
Manejo específico da AMT	13	44	23,44	< 0,001*
Prescreveram outros medicamentos em adição	44	32	4,80	0,029*
Manejaram a terapêutica do paciente	4	20	11,64	< 0,001*
Orientação e/ou prescrição não-medicamentosa	13	40	20,83	< 0,001*
Encaminharam para internação	18	7	5,26	0,022*

* $p < 0,05$ = diferença estatisticamente significativa

Quanto ao manejo específico da AMT, pode ser observado pela TABELA 34 que, dos prontuários encontrados e observados, a maioria não apresentou alteração da dose ou do uso da AMT, mas quando foi necessário o manejo médico, os profissionais ajustaram a dose da AMT, suspenderam seu uso ou mudaram de medicamento antidepressivo.

TABELA 34 - Manejo médico, especificamente da AMT, na PósIF. Ribeirão Preto, 2004.

Manejo da AMT	F	%
Ajuste de dose	12	18,5
Mudança de antidepressivo	9	13,8
Retirada da AMT	10	15,4
Sem alteração na dose ou uso da AMT	32	49,2
Suspensão temporária de seu uso	2	3,1
Total de prontuários	65	100,0

TABELA 35 - Exames de monitoração da AMT, constantes nos prontuários consultados nos períodos pré e pós-intervenção. Ribeirão Preto, 2002-2004.

Exames	PréIF	%	PósIF	%
Hemograma	6	9,2	7	10,8
Glicose	5	7,7	7	10,8
Aferição da Pressão Arterial	0	0,0	16	24,6
Eletrocardiograma	3	4,6	8	12,3
Testes de glaucoma	0	0,0	0	0,0
Exames dentais	0	0,0	0	0,0
Determinação da função hepática	1	1,5	1	1,5
Determinação da função renal	3	4,6	2	3,1
Determinação plasmática de ADT	1	1,5	0	0,0
Prontuários não encontrados	9	13,8	9	13,8
Não mencionados exames nos prontuários	48	73,8	33	50,8
Total de prontuários	65	100,0	65	100,0

Com relação aos exames de monitoração da AMT, de uma forma geral, foi observado na TABELA 35 que houve aumento das anotações nos prontuários ($\chi^2 = 15,00$; $p < 0,001$), mas a diferença mais notável foi quanto à aferição da pressão arterial.

6. DISCUSSÃO

Um estudo recente realizado num Hospital Universitário de Ribeirão Preto, SP (SANTOS et al, 2000) mostrou que do total de atendimentos do serviço regionalizado de emergências psiquiátricas, num período de 2 meses (n = 487 pacientes), 10,9% foram pacientes diagnosticados como portadores de depressão maior.

O diagnóstico da depressão maior pode ser definido como uma depressão persistente do humor e do interesse ou do prazer, marcadamente diminuídos, por todas ou pela maioria das atividades, por no mínimo duas semanas, em combinação com determinado perfil de sintomas, como tristeza, desesperança, autodepreciação e lentidão mental, sentimentos de frustração, inclusive com pensamentos de morte ou suicídio (DMS-4). Basicamente, é quando o indivíduo experimenta mais frustração do que a sua capacidade de tolerância (FIGUEIREDO et al., 1997).

Neste contexto, é importante considerar os resultados de pesquisas, que apontam que os distúrbios depressivos são as condições mais comuns entre os pacientes de atenção primária, podendo sua prevalência variar entre 7 a 70% dos pacientes (NICHOLS, 2000), mas que depende enormemente do critério diagnóstico utilizado e da população estudada. Embora as depressões leves a moderadas sejam as mais comuns e a depressão maior muito menos detectada, normalmente todos os tipos são tratados com medicamentos antidepressivos. Importante destacar que sentimentos depressivos e de tristeza são experiências comuns dos seres humanos e que a maioria pode ser confundida com paciente deprimido se um diagnóstico adequado não for realizado.

Neste ponto, convém comentar que existe um alto custo social de um paciente depressivo não tratado (OPAS/OMS, 2001), decorrente da diminuição na produtividade, ausências ao trabalho (SIMON et al, 1999) e aumento na demanda do sistema de saúde geral,

onde o uso dos serviços entre estes pacientes é de 50 a 100% mais alto que os pacientes sem distúrbios de depressão (KATZELNICK et al., 2000). Estudo relativamente recente mostrou o aumento do número de prescrições de antidepressivos por psiquiatras, que foi mais significativo entre os pacientes com desordens psiquiátricas menos severas (OLFSON et al., 1998). Neste ponto, convém também observar que o uso incorreto e não monitorado dos medicamentos antidepressivos pode levar à morbidade induzida e até à mortalidade, no caso de doses tóxicas (HOLLISTER, 1972).

6.1 CONSUMO DE PSICOTRÓPICOS

Os presentes resultados mostraram que o consumo de psicotrópicos da cidade de Ribeirão Preto foi mais evidente com relação ao DZP e AMT, com regressão linear indicativa de consumo crescente para esta última especialidade farmacêutica, no ano de 2001. Estes dados também indicaram que, no que diz respeito a AMT, outras especialidades clínicas prescreveram este fármaco, dentre eles, a neurologia, reumatologia e clínica de AIDS (SEBASTIÃO; PELÁ, 2004, v.2).

Os antidepressivos, especialmente os tricíclicos, têm sido considerados como adjuvantes analgésicos de propósito múltiplo e de uso em dores neuropáticas, cuja importância tem sido reconhecida há décadas e cujos dados de eficácia vem sendo avaliados e confirmados (PORTENOY, 2000; TOMKINS et al., 2001; MCQUAY, 2002).

Se a AMT for utilizada para tratamento de mialgias e dores em geral, o número de pacientes tratados ao ano deve ser recalculado, pois a DDD refere-se a sua indicação terapêutica como antidepressivo. Como “analgésico”, a dose teórica a ser utilizada é 1/3 daquela antidepressiva, o que conseqüentemente eleva em 3 vezes o número estimado de pacientes tratados com este psicotrópico, passando a ser o 2º mais consumido.

Nichols e Brown (2000) discutem que muitos estudos identificam a dificuldade no diagnóstico correto de desordens mentais, inclusive depressão, devido à necessidade de avaliação do estado mental e emocional dos pacientes, o que requer treinamento específico dos médicos. Assim, pode ser deduzido que, se um diagnóstico correto de desordem mental não é facilmente obtido por um não especialista, a prescrição para tratamento desta desordem estará seriamente comprometida.

A questão do problema de “nervos” (termo usado pelos autores) e seu controle foi abordada por uma pesquisa realizada no interior do Espírito Santo (ROSEMBERG, 1994; ROZEMBERG; MANDERSON, 1998). Os autores observaram que, das pessoas “acometidas”, 88% utilizaram algum psicotrópico para alívio dos sintomas, os quais em grande parte foram devidos ao trabalho excessivo ou estresse por problemas financeiros e que 47% dos entrevistados reportaram ser dependentes dos medicamentos. O autor comenta que o uso excessivo dos psicotrópicos sugere medicalização e contribui para a manutenção do problema de “nervos”, pois propicia a perpetuação do consumo.

Uma pesquisa de colaboração internacional realizada pela OMS, em 1991, sobre o impacto da monitoração de BDZ, em 4 países, revelou que a maioria dos médicos entrevistados prescreviam tais medicamentos para as seguintes indicações: distúrbios do sono, ansiedade, depressão, dores nas costas, nervosismo e tensão, convulsões epiléticas, infarto do miocárdio, síndrome de estresse, agressividade, angina pectoris, tétano, hipertireoidismo e doenças psicossomáticas (WHO, 1991).

Botega et al., (1995) afirmaram que o padrão mais comum de sintomas na assistência primária foi “de natureza indiferenciada, compreendendo uma combinação de preocupações excessivas, ansiedade, depressão e insônia” e apresentaram certos sintomas vegetativos, como fadiga, taquicardia, anorexia, diminuição da libido, entre outros, que podem confundir o diagnóstico de transtornos do humor.

Assim, instrumentos adequados de avaliação clínica são necessários, pois do contrário, a frequência dos transtornos afetivos, pode ser superestimada e conseqüentemente, a prescrição de ansiolíticos e/ou antidepressivos, pode ser inflacionada, gerando “medicamentização” de sintomas ou mesmo prescrição resultante da pressão dos pacientes por um BDZ.

Bendtsen et al., (1999) observaram, numa abordagem semiquantitativa, que entre clínicos gerais suecos, há várias razões adicionais dúbias para prescrição de BDZ, que não condições controladas, onde o medicamento seria a escolha adequada. Por exemplo, prescrição por limitação de tempo, por recomendação de um superior e pela expectativa (pressão) dos pacientes. Apesar de tais motivos produzirem dilemas nos prescritores, uma minoria deixa de prescrever BDZ.

A presença de ansiedade ou de insônia não são necessariamente indicações para prescrição destes medicamentos, pois estes sintomas podem ser controlados com terapias de relação risco/benefício mais favorável ou com outros medicamentos (PATHARE; PATON, 1997). Os BDZ deveriam ser reservados para desordens mais graves, principalmente o DZP, de meia-vida longa, deveria ser utilizado para controle de ansiedade severa. Para insônia, um BDZ de meia vida curta, poderia ser o indicado. Porém, em qualquer dos casos, um diagnóstico correto, com identificação das causas dos sintomas e o tratamento destas, é passo fundamental.

A adequação da assistência médica nestes casos pressupõe que os médicos deveriam receber treinamento para diagnosticar e tratar as desordens mentais, como dito anteriormente, para ter a segurança de que o medicamento prescrito é o necessário para aquele paciente, na dose e tempo de uso corretos e que obtenham desta terapêutica, o melhor resultado possível, com relação benefício/risco o mais favorável possível (REUS, 1998). Nestes termos, surge a necessidade de uma infra-estrutura sanitária de assistência aos

pacientes para controle de reações adversas, pois os psicotrópicos são sabidamente medicamentos que provocam efeitos indesejados, verdadeiramente incômodos, reações que envolvem vários órgãos e sistemas no organismo e são freqüentemente confundidas com sinais de outras doenças (Wood, 1998) e assim, se tratadas, muitas vezes, com nova medicação, perpetuam o problema das doenças iatrogênicas.

6.2 USO DOS ANTIDEPRESSIVOS

A literatura refere indicações diversas para os antidepressivos, especialmente os tricíclicos, para manejo e tratamento da depressão mental como indicação principal e no alívio dos sintomas de episódios depressivos maiores, desordem bipolar tipo depressiva, distímia e depressões atípicas. Algumas condições associadas ou acompanhadas de depressão que são tratadas com ADT incluem alcoolismo, doença orgânica ou doença de Parkinson e agitação ou ansiedade (MACQUAY, 2002).

Também têm sido relatadas indicações: a) no tratamento adjunto da enurese; b) no tratamento da dor neurogênica; c) na profilaxia da dor de cabeça vascular, incluindo a enxaqueca, e síndrome da dor de cabeça mista (USPDI, 2000).

Com base nessas indicações e segundo deliberação da Comissão de Padronização de Medicamentos da SMSRP, a AMT (comprimidos de 25mg) foi disponibilizada para a prescrição das especialidades de neurologia, psiquiatria, reumatologia e ambulatórios de AIDS da rede sanitária pública e, mais recentemente, liberada a sua prescrição por clínicos gerais.

Os antidepressivos, especialmente os tricíclicos, têm sido considerados como adjuvantes analgésicos de propósito múltiplo e de uso em dores neuropáticas, cuja importância tem sido reconhecida há décadas e cujos dados de eficácia vem sendo avaliados e confirmados (MCQUAY, 2002; PORTENOY, 2000; TOMKINS et al., 2001). São usados em

pacientes com o humor normal ou deprimido, para o controle da dor crônica grave, como no câncer; enxaqueca ou dores de cabeça diárias crônicas por contração muscular, desordens reumáticas, dor facial atípica, neuralgia pós-herpética, neuropatia pós-traumática e neuropatia diabética ou outras neuropatias periféricas (USPDI, 2000).

Revisões sistemáticas e meta-análises foram realizadas para a confirmação ou consolidação dos dados de uso dos antidepressivos em manejos de mialgias dos mais diversos tipos, pois a experiência clínica e os rápidos avanços na pesquisa básica e clínica, têm demonstrado que as opções da farmacoterapia analgésica têm sido expandidas enormemente ao longo dos anos (PORTENOY, 2000).

Como exemplo, citamos a meta-análise de 38 artigos publicados, de ensaios clínicos randomizados, realizada por Tomkins et al. (2001), que revela que há fortes evidências de que os antidepressivos sejam eficazes na redução da dor de cabeça crônica, sendo os tricíclicos e os inibidores da recaptação de serotonina, igualmente eficazes. Discutem ainda que, embora não seja possível esclarecer se os efeitos antidepressivos dos medicamentos nas dores de cabeça são independentes da diminuição da depressão, os ADT efetivamente aliviam síndromes dolorosas que não estão relacionadas com a depressão, com grande a moderada eficácia. As doses utilizadas para o efeito analgésico foram inferiores às preconizadas para o efeito antidepressivo, bem como o tempo necessário para o alívio da dor, diferente daquele para o início do efeito antidepressivo. Concluem ainda que a AMT e o pizotifeno são os fármacos que foram estudados em um número suficiente de pacientes para demonstrar benefícios estatisticamente significantes, sendo esta evidência substancial (TOMKINS et al., 2001).

Esta conclusão endossou os resultados de McQuay et al. (1996), cuja revisão sistemática dos ensaios clínicos controlados mostra a eficácia dos antidepressivos na dor neuropática, onde 30% dos pacientes obtiveram mais de 50% do alívio da dor, 30%

apresentaram RAM menores e 4% com reações mais graves que necessitaram a interrupção do tratamento. A revisão realizada por McQuay et al. (1996) relatou a utilização dos ADT em neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, dor facial atípica e dor central.

Como resultado destes efeitos, os antidepressivos também têm sido usados no manejo da dor em pacientes aidéticos, pois a dor é altamente prevalente em pacientes portadores do vírus HIV e é considerada um dos sintomas de alta significância clínica, segundo Breitbart et al (1996), podendo ser de origem somática, neuropática e visceral. Apesar de que estes autores afirmem que a dor nos pacientes aidéticos varie em intensidade de acordo com o estágio da doença, a prevalência de dor persistente varia de 40 a 60% dos pacientes, e esta prevalência e intensidade parecem ser comparáveis à dor experimentada por pacientes com câncer. No estudo realizado por Breitbart et al (1996), observou-se que 10% dos pacientes aidéticos foram tratados com antidepressivos como adjuvantes analgésicos. Porém, esta percentagem de pacientes foi considerada pelos autores como inadequada, pois um número maior de pacientes poderia ser beneficiado de suas ações analgésicas.

Esses dados da literatura endossam os resultados encontrados nesta tese, onde a AMT foi amplamente prescrita por médicos não psiquiatras e para manejo de dores além da depressão, fato este endossado também por Punay & Couch (2003). Bouhassira et al., (1998) observaram em seu estudo na França, uma porcentagem de 22% de pacientes que não utilizavam os antidepressivos para sintomas psiquiátricos, mas relataram serem possuidores de dores crônicas.

6.3 PERFIL PESSOAL E SÓCIO-ECONÔMICO DOS PACIENTES

Os resultados obtidos neste estudo, onde a razão entre os sexos (masculino/feminino) para uso de antidepressivos é maior para as mulheres, foram semelhantes aos observados no estudo de Bouhassira et al. (1998), que foi de 27/73 e à de Simon et al. (1999), que foi de 28/72. Estes estudos foram realizados com pacientes sob uso de antidepressivos em geral e não especificamente de AMT como o presente trabalho. Porém, podem ser indicativos de uma tendência maior de uso deste fármaco e da classe, por mulheres e mesmo da prevalência maior da depressão entre as mesmas (REMICK, 2002), pois Fleck et al. (2001) já haviam afirmado que a depressão é um problema freqüente, tendo prevalência entre pacientes de atenção primária de 10%, mais freqüente entre mulheres do que em homens de 2 a 3 vezes e que é um transtorno recorrente e incapacitante, embora Hildebrandt et al. (2003) tenham afirmado em seu estudo que não exista diferença na severidade ou na sintomatologia da depressão entre os sexos.

Como foi considerável o número de pacientes idosos neste estudo, é importante considerar que o aumento da prevalência dos problemas neuropsiquiátricos relacionados com a idade, adicionado à dificuldade no diagnóstico acurado e no tratamento correto destas condições, podem ser os responsáveis pelo alto nível de uso de medicamentos psicotrópicos, nesta faixa etária, como foi também relatado por Moname & Avorn (1996). Porém, pacientes idosos freqüentemente requerem doses mais baixas de medicamentos em geral e especialmente os psicotrópicos, com aumento das doses de modo mais gradual, para evitar a toxicidade, devido ao metabolismo e/ou excreção mais lentos e ao aumento da relação tecido adiposo/tecido magro muscular. Chaimowicz et al., (2000) demonstraram em seu estudo, que os pacientes idosos mostraram um aumento da sensibilidade aos efeitos anticolinérgicos, tais como retenção urinária (especialmente em homens mais velhos com hipertrofia prostática), delírio anticolinérgico e aumento dos efeitos hipotensores e sedativos, efeitos endossados

pelos resultados obtidos neste trabalho. O aumento da ansiedade pode resultar destes efeitos adversos, conduzindo possivelmente a um aumento das doses, porém desnecessária. A presença das doenças cardiovasculares aumenta o risco de problemas na condução cardíaca, arritmias, taquicardia, choque, insuficiência cardíaca congestiva ou infarto do miocárdio (USPDI, 2000).

Os estudos farmacoepidemiológicos e de farmacovigilância são importantes para determinar, além da incidência de RAM, os fatores de risco para sua ocorrência. Podemos citar como exemplo, alguns estudos que demonstraram que quanto maior a idade do paciente, maior o risco de ocorrência de certas RAM, associado à probabilidade de comorbidades e disfunções renais (BATES et al., 2000). Foi observada uma frequência de 21,7% de notificações de reações entre idosos na região da Sicília, Itália. Destes, 12,6% das RAM foram causadas por medicamentos que atuam no SNC (CUTRONEO et al., 1999). Contudo, algumas RAM são inversamente relacionadas com a idade, por exemplo, dor de cabeça causada por nitratos, como cita Zuccalà et al. (2000). Estes autores sugeriram que a alta incidência de determinadas RAM, entre idosos, esteja relacionada mais a politerapia do que propriamente à idade, mas que, de qualquer forma, o impacto da idade na frequência de RAM não pode ser desconsiderado.

Uma das RAM de maior significância para os idosos, é o risco de queda associado ao uso de psicotrópicos, particularmente antidepressivos e ansiolíticos, devido aos efeitos cardiovasculares e no sistema nervoso central, devido à visão borrosa, alterações na coordenação, na cognição, letargia, diminuição psicomotora, ataxia e delírio (CHAIMOWICZ et al., 2000). A incidência de queda aumenta com a idade e aumenta o risco de internação, onerando o sistema de saúde, pois cerca de 30% dos idosos experimentaram uma queda em um ano e 5% destes sofreram fraturas (20 a 40% no fêmur) (CHAIMOWICZ et al., 2000).

Importante analisar também algumas variáveis sócio-econômicas como *status marital*, escolaridade, ocupação, número de componentes da família e renda familiar, que podem estar relacionadas com a epidemiologia da depressão e da dor, assim como de seu tratamento e dos aspectos cognitivos e ainda que é elevada a faixa etária dos pacientes componentes da amostra desta pesquisa.

Mazure et al. (2000) afirmaram, em seu estudo, que questões de aspecto cognitivo e ocorrência do que chamaram de “eventos adversos na vida” são fatores importantes para a susceptibilidade à depressão. Whooley et al. (2002) afirmaram que existe associação entre a depressão e o baixo status sócio-econômico, especialmente o desemprego (ou a não ocupação) e baixos ganhos mensais. No presente estudo, os resultados mostram grande número de pacientes não casados (viúvos, solteiros, separados/divorciados), a maioria dos entrevistados era donas-de-casa ou pessoas sem ocupação, possuía primeiro grau de escolaridade incompleto ou somente sabiam ler. A maioria dos entrevistados recebia até no máximo três salários mínimos e viviam sozinhos ou, com no máximo, mais duas pessoas. Portanto, resultados coerentes com as condições patológicas e com as afirmativas dos autores supracitados.

6.4 REAÇÕES ADVERSAS E OUTROS PRM RELACIONADOS AOS ANTIDEPRESSIVOS

Não somente os ADT podem causar efeitos indesejados graves, pois tanto os inibidores da recaptção de serotonina, quanto os inibidores da monoamino-oxidase estão ligados às desordens importantes como as cardiovasculares, especialmente em pacientes com doença cardíaca pré-existente (GOLDBERG, 1998; PACHER et al, 1998; COHEN et al, 2000; MURRAY, 2000).

A maioria dos efeitos indesejáveis são decorrentes, muitas vezes da própria farmacodinâmica dos antidepressivos e o efeito esperado é dependente da adaptação dos receptores aos neurotransmissores, que estarão em maior quantidade após o uso continuado destes medicamentos (MORENO et al, 1999). Porém, algumas reações indesejáveis não são dose-dependente e estão relacionadas com as características individuais de cada paciente (BORG; ÖHMAN, 2000).

O mecanismo de ação mais aceito dos antidepressivos no tratamento da depressão é o aumento da concentração de norepinefrina nas sinapses e/ou de serotonina no SNC, induzido pelos ADT. Esta teoria sugere que estes neurotransmissores são aumentados por meio da inibição de sua recaptação pela membrana neuronal pré-sináptica. A AMT parece ser mais potente que os outros tricíclicos em bloquear a recaptação da serotonina, pois os seus metabólitos também são inibidores poderosos da recaptação da norepinefrina (USPDI, 2000; MORENO et al, 1999).

Investigações recentes têm mostrado que, após tratamento a longo-prazo com antidepressivos, mudanças na sensibilidade dos receptores pós-sinápticos beta-adrenérgicos e o aumento da resposta dos sistemas adrenérgicos e serotoninérgicos ao estímulo fisiológico e do ambiente contribuem para o seu mecanismo de ação (MORENO et al, 1999). Os antidepressivos podem produzir a dessensibilização dos receptores alfa-2 ou beta adrenérgicos e dos autorreceptores da serotonina, equilibrando o sistema noradrenérgico e então corrigindo a produção desregulada das monoaminas dos pacientes deprimidos. As mudanças nos receptores resultantes da administração crônica dos ADT parecem correlacionar melhor com a ação antidepressiva do que o bloqueio da recaptação sináptica de neurotransmissores, e pode também explicar o atraso de 2 a 4 semanas na resposta terapêutica (USPDI, 2000; MORENO et al, 1999, FLECK et al., 2001).

Assim, como demonstrado pelos resultados obtidos na presente tese, os ADT produzem proeminentes efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais devido a sua potente e alta afinidade de ligação pelos receptores muscarínicos (o aumento da atividade colinoceptiva no cérebro tem sido associado com depressão clínica), efeitos sedativos (devido à forte afinidade de ligação aos receptores H1 da histamina, embora as ações centrais da histamina sejam pouco conhecidas) e hipotensão ortostática (devido ao bloqueio alfa). Em adição, os ADT são agentes antiarrítmicos classe 1A que, como a quinidina, em doses terapêuticas, causam condução ventricular moderadamente lenta e em superdose podem causar grave bloqueio de condução e ocasional arritmia ventricular (USPDI, 2000; MORENO et al, 1999).

Moreno et al. (1999) selecionaram algumas reações adversas dos ADT, que envolvem particularmente o sistema nervoso autonômico e o cardiovascular e as relacionaram de acordo com o bloqueio dos receptores específicos, como pode ser observado na Lista 1.

Lista 1 - Reações adversas esperadas pela ação dos antidepressivos sobre os diferentes receptores.

Anticolinérgicos

Boca Seca
Visão Turva
Aumento da pressão ocular
Retenção urinária
Taquicardia
Constipação
Ganho de peso
Confusão
Disfunções sexuais

Serotoninérgicos

Fadiga
Tontura
Alterações de sono
Irritabilidade
Ganho de peso
Hipotensão
Disfunções sexuais

Histaminérgicos

Sonolência
Sedação
Fadiga
Tontura
Náusea
Ganho de peso
Hipotensão
Potencialização de drogas depressoras centrais

Alfa-1 – Adrenérgicos

Hipotensão postural
Taquicardia reflexa
Nariz entupido
Tontura
Disfunção erétil e ejaculatória
Vertigens
Tremores

Como pode ser observado, os sintomas descritos pela literatura, foram citados pelos pacientes entrevistados, endossando sua ocorrência na “vida real”. A taxa de incidência de RAMT, possíveis ou prováveis (96%) encontrada no presente estudo, foi relatada no trabalho recém publicado (SEBASTIÃO; PELÁ, 2004, v.3) e está em concordância com a taxa de 96,6% encontrada por Max et al. (1987) e muito próxima da encontrada por Leijon e Boivie (1989), que foi de 93,3%.

A incidência de efeitos indesejados com ADT normalmente varia entre 15 a 30% (LADER, 1983). Contudo, uma revisão sistemática feita por McQuay et al. (1996) observou que especificamente a AMT utilizada em doses que variavam de 12,5 a 150mg para tratamento de dor neuropática, a porcentagem de pacientes que apresentaram RAM variou de 57,1 a 96,6% (MAX et al., 1987; MAX et al., 1988; LEIJON; BOIVIE, 1989; WATSON et al., 1992).

As RAM, relacionadas pela literatura, imputadas aos ADT, especificamente AMT são as seguintes (USPDI, 2000; MORENO et al, 1999; BORG; ÖHMAN, 2000, SCHWEITZER; MAGUIRE, 2001):

Necessitam de atenção médica:

a) Incidência menos freqüente: efeitos anticolinérgicos (sialosquese, paladar desagradável, obstipação intestinal, retenção urinária, dificuldades na acomodação visual, ressecamento ocular e nasal); batimentos cardíacos rápidos, lentos ou irregulares; tremores musculares finos, especialmente nos braços, mãos, cabeça e língua; hipotensão ortostática; nervosismo ou inquietação; síndrome de Parkinson; disfunção sexual (diminuição do desejo sexual, retardo ejaculatório, inibição do orgasmo, inchaço nos testículos);

b) Incidência rara: agranulocitose ou outras discrasias sanguíneas; reação alérgica; alopecia; ansiedade; aumento das mamas em homens e mulheres; galactorréia; icterícia

colestásica; crises convulsivas; síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético; tinido/zumbido; sangramento gengival.

Necessitam de atenção médica apenas se continuam ou incomodam:

a) Incidência mais freqüente: tonteira; sonolência; sialose; dor de cabeça; aumento do apetite; náusea, cansaço ou fraqueza moderados; paladar desagradável; ganho de peso;

b) Incidência menos freqüente: diarreia; transpiração excessiva; palpitações; problemas para dormir e vômito.

Sintomas de superdosagem aguda: confusão mental; convulsões; distúrbio de concentração; sonolência grave; aumento da pupila; batimentos cardíacos rápidos, lentos ou irregulares; febre; alucinações; inquietação e agitação; dispnéia ou problemas para respirar; cansaço ou fraqueza não habituais graves e vômitos.

Sintomas de síndrome de abstinência:

a) Ocorrendo após a suspensão brusca da medicação, devido ao rebote colinérgico: dor de cabeça; náuseas, vômitos ou diarreia; problemas no sono, sonhos vívidos; excitação não habitual;

b) Ocorrendo com a suspensão gradual depois de tratamento a longo prazo: irritabilidade; inquietação e problemas no sono, com sonhos vívidos.

A maioria dos sintomas aqui descritos, consolidados pela literatura, foram encontrados neste estudo, por meio da anamnese farmacêutica, indicando a necessidade de maior assistência ao paciente que vivencia RAM (SEBASTIÃO; PELÁ, 2004, v.3).

Importante salientar que o uso concomitante de outros medicamentos com os ADT podem exacerbar as RAM já esperadas ou atuar como sinérgicos ou antagonistas dos efeitos clínicos (MIYASAKA; ATALLAH, 2003). Como neste estudo foi encontrada uma

grande variedade de medicamentos usados concomitantemente com a AMT, tanto no pré quanto no pós-intervenção, isto constitui um PRM preocupante e que deveria ser inquietante por parte dos médicos e demais profissionais da saúde. A IF foi positiva neste aspecto pois o manejo no PósIF mostrou diminuição da prescrição médica e do número de medicamentos adicionais.

Como as prescrições médicas devem ser necessárias, seguras, eficazes e econômicas, Williams et al. (2000) criaram um sistema de índice de qualidade da prescrição baseado na capacidade de evitar interações medicamentosas potenciais, pois como visto, os PRM ADT, especificamente a AMT é um problema que merece especial interesse. Algumas RAM destes medicamentos consideradas pelos médicos como não sérias, podem acarretar em baixa qualidade de vida dos pacientes (como disfunção sexual), o que acaba por gerar, no mínimo, descumprimento da terapêutica e insatisfação (MICHELS, 1999). Especificamente para a AMT, o risco de descumprimento da terapêutica aumenta com o passar do tempo e com a dose (WILLIAMS et al., 2000), onde os eventos adversos (o que inclui comportamento humano e não somente RAM) para a AMT são determinantes da não aderência, levando à baixa eficácia terapêutica.

Por outro lado, estas RAM podem levar a outros problemas, como dito anteriormente, doenças iatrogênicas mais graves que, se não pesquisadas adequadamente, acabam por serem tratadas como doenças de base, perpetuando o uso das mais variadas classes medicamentosas que, por sua vez, podem gerar PRM, piorando o perfil das RAM pelas interações medicamentosas.

Como os resultados deste estudo demonstraram uma elevada taxa de preventabilidade das RAMT possíveis e/ou prováveis no PréIF (95%), isto sugere que havia uma baixa atenção por parte dos prescritores quanto às condições clínicas de risco dos

pacientes e também quanto às reações incidentes, pois a síndrome de abstinência está relacionada à baixa adesão pelos pacientes, devido à vivência de efeitos indesejados.

6.5 ASSISTÊNCIA MÉDICA

Os resultados aqui apresentados sugerem que os médicos no PréIF se mostraram como atores passivos na assistência ao paciente, muito embora o número de atendimentos por dia tivesse sido alto. Mostram também, uma melhora na qualidade assistencial no PósIF, embora nem sempre percebida pelos pacientes, mas apontada pelas alterações comportamentais, principalmente no que diz respeito às anotações nos prontuários.

Outro aspecto relevante é a questão da impressão médica sobre a incidência de RAM, pois estes pareciam não crer na alta ocorrência de reações indesejadas nos seus pacientes, talvez devido exatamente à falha no conhecimento do conceito de RAM ou ainda o confundimento de RAM com doenças de base (como a própria depressão, as mialgias ou ansiedade). Muito do que é preconizado internacionalmente como sendo RAM não foi considerado como tal pelos médicos respondentes.

Existe uma contradição patente entre os relatos dos pacientes e dos prescritores quanto a esta assistência na consulta médica. Enquanto, por um lado, alguns pacientes se queixaram do tempo de consulta (que julgaram insuficiente), do atendimento médico e da falta de informações sobre RAM, por outro lado, os médicos se queixaram de que os pacientes não revelaram suas necessidades ou sintomas, considerados PRM. Ziegler et al. (2001) afirmam que a maioria dos pacientes (76,2%) deseja saber sobre todas as possíveis RAM e pensam que os médicos não devem ser discretos na informação sobre medicamentos.

Os médicos justificaram seus comportamentos em não fornecerem informações, por receios de baixa aderência e inclusive disseram informar somente algumas RAM, o que

sugere falta de conhecimento mais aprofundado, tanto quanto sobre o tema em questão quanto sobre técnicas de comunicação como sugere Graham (1995) em seu artigo de opinião.

Outro fato interessante a ser observado nos resultados é que não foram encontradas nos prontuários analisados na PréIF, as anotações sobre a aferição da Pressão Arterial, embora prática habitual da consulta médica, o que se configurava em uma lástima, pois poderia ser referencial para outros médicos com os quais o paciente viesse a consultar e ter tal parâmetro clínico freqüentemente monitorado. Já no PósIF, este parâmetro foi anotado, não na totalidade dos prontuários estudados, mas uma parcela notável, sinalizando para o desenvolvimento de uma maior preocupação dos médicos quanto a este parâmetro.

Embora os médicos, no PréIF sempre suscitassem a questão da indisponibilidade de outros antidepressivos na rede sanitária, esta justificativa para prescrição de AMT pareceu ser equivocada, pois a imipramina, a clormipramina e a fluoxetina também estavam disponíveis, levando a crer que pudesse existir um direcionamento por parte da Divisão de Farmácia da SMSRP para a prescrição preferencial de AMT, em detrimento dos outros antidepressivos. No PósIF, foi observado que o manejo das RAMT incluiu a retirada da AMT e prescrição de outros antidepressivos disponíveis na rede, mais adequados às condições clínicas dos pacientes.

Quando questionados sobre qual seria a melhor forma de educação continuada sobre medicamentos e RAM para a sua prática diária, alguns médicos citaram os seminários entre a equipe multidisciplinar de farmácia e terapêutica como sendo a ideal, porém inexistente à época. Este é um ponto interessante que demonstra a abertura por parte dos médicos de um canal de comunicação com os farmacêuticos para a troca de informações sobre medicamentos e auxílio na assistência à saúde do paciente. Os resultados aqui apresentados mostraram, indiretamente, esta baixa interação entre prescritores e farmacêuticos

e sugerem um despreparo de todos os profissionais para lidar com PRM, fato endossado por Mestriner (2003).

6.6 INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

No período PósIF, os resultados apontam que as RAMT relatadas pelos pacientes continuam as mesmas, com relação ao tipo de órgãos envolvidos, muito provavelmente pela farmacologia da AMT, embora a severidade tenha diminuído. A causalidade das RAMT relatadas melhorou e as RAMT preveníveis permaneceu quase a mesma, embora o número de medicamentos usados concomitantemente com a AMT tenha diminuído, inclusive com diminuição da prescrição de medicamentos adicionais por parte dos médicos.

Os resultados apontam que ocorreu melhora na qualidade assistencial, pois os indicadores tanto de manejo de RAMT quanto de anotações e monitoração do uso da AMT foram significativos: o fato do aumento de anotações nos prontuários de solicitações e exames laboratoriais para monitoração da AMT pode ser visto como um resultado positivo da intervenção, pois apontam para uma alteração de comportamento dos prescritores, melhorando a questão assistencial.

Endossando esta percepção, houve um aumento na impressão positiva dos pacientes quanto ao atendimento nas US e na impressão sobre as informações fornecidas aos pacientes pelos médicos, apesar da manutenção da impressão sobre o tempo de consulta (“suficiente”).

Embora os resultados aqui relatados apontem para alteração comportamental dos médicos na PósIF, quanto à prescrição e à assistência ao paciente que utiliza a AMT e/ou vivencia RAM, existem limitações neste estudo: não obstante a IF tenha sido realizada com todos os prescritores da AMT da rede sanitária pública, no período determinado para tal e tenha sido tomado o cuidado de re-enviar as apostilas para a educação continuada a todos os

médicos que trabalhavam no SUS no momento da IF, a alternância de profissionais, com troca de médicos para substituir outros em férias, licenças ou novas contratações, criou a possibilidade de que os pacientes pudessem ser atendidos por médicos diferentes, em épocas diferentes, originando um possível viés no presente estudo. Essa alternância de profissionais no SUS não permite assegurar que os médicos que atendem hoje aos pacientes ambulatoriais sejam os mesmos que foram sujeitos da IF, nem nas re-entrevistas do PósIF. O modo de trabalho dos profissionais da medicina no SUS não permite fazer um estudo no qual haja maior rigor na avaliação, com intervenção educacional randomizada e ensaio controlado. Por isso foi escolhida a forma indireta de avaliação da IF, por meio de entrevista com os “clientes” dos profissionais do SUS: os pacientes. Ademais, este estudo não avaliou a eficácia da IF a longo prazo.

Além disto, a dificuldade de trabalhar no SUS, foi percebido que os pacientes não discutiam com seus médicos sobre a medicação. Permanece a perpetuação do mito dos doutores como deuses, aliado ao medo de incomodar o prescritor e receio de descontinuar o tratamento. Desta forma, mesmo quando os pacientes são questionados por seus médicos sobre o medicamento e as RAM, a omissão de informações sobre o que lhes incomoda, há a manutenção da medicação, com a impressão médica de que os pacientes estão bem e que a AMT foi a melhor opção terapêutica.

Intervenções repetidas são necessárias para sustentar alterações comportamentais (EIJK et al., 2001) e requerem períodos longos de seguimento. A construção de relações terapêuticas para que se alcance mudanças significativas e mensuráveis são necessárias (LYRA-JÚNIOR, 2005) para diminuir as dificuldades inerentes ao trabalho tais como as acima citadas e manter a educação continuada, principalmente intervenções como a utilizada neste trabalho.

Contudo, as intervenções farmacêuticas na área clínica, no SUSRP, estão ainda longe de serem consideradas atividades cotidianas, pois o número e a formação dos profissionais farmacêuticos da rede pública de RP é insuficiente para a expansão das atividades que priorizam a relação médico/farmacêutico/paciente de forma clínica, em benefício do paciente, estando priorizadas atualmente apenas as atividades administrativas (aquisição, distribuição e acesso ao medicamento) (MESTRINER, 2003).

Os profissionais da saúde devem aprender que, às vezes (inclusive dentro de uma mesma área de atuação, mas com outra função e formação – formal ou informal), o “outro” pode ajudar se existe respeito mútuo, com trabalho de equipe, colocando, responsavelmente, cada tijolo para construir a pirâmide e não se atar a pré-conceitos que, talvez façam perder conhecimentos e o compartilhamento da experiência de assistir melhor ao paciente: objetivo de todo exercício profissional (PEPE; CASTRO, 2000).

Os profissionais da saúde estão todos tratando de biologia, química, fisiologia, clínica, bioética, física e algum outro conhecimento que aborde a verdadeira solução para melhorar o estado de saúde do paciente, finalidade de todos.

Com a esperança de alcançar este aprendizado na incorporação de mais humanidade à ciência, talvez se possam vencer maiores desafios, capacitando e incluindo o profissional farmacêutico na equipe multidisciplinar de saúde.

7. CONCLUSÕES

1. Uma porcentagem elevada da população atendida ambulatorialmente pelo SUS consome DZP ou AMT, sendo que existe uma tendência linear de crescimento deste consumo para ambos os fármacos, marcadamente para o antidepressivo.

2. A maioria das prescrições de ansiolíticos e antidepressivos foi feita por especialistas em psiquiatria, mas grande parcela do consumo, teve como origem a prescrição por médicos de clínicas de neurologia, reumatologia e ambulatório de AIDS, indicando grande utilização da AMT para controle de outros transtornos que não os psiquiátricos, provavelmente mialgias e dores em geral.

3. Alta incidência de RAMT nos pacientes ambulatoriais no SUSRP, endossa os valores encontrados por outros estudos. O perfil das RAM a AMT é de reações esperadas, bem conhecidas pela clínica médica e literatura científica.

4. A maioria das RAMT obtida por relato de pacientes foi considerada de causalidade provável e/ou possível e prevenível.

5. Tais RAMT poderiam ser facilmente manejadas não medicamentosamente pelo médico ou mesmo pelo farmacêutico pois a maioria destas podem ter sua severidade ou frequência de ocorrência diminuídas com ajustes de doses ou orientações de alterações do estilo de vida ou de pequenos hábitos, orientando o paciente sobre inclusive a não utilização de determinados medicamentos que interagem com a AMT e podem ser causadores das RAM quando não potencializadores dos efeitos indesejados.

6. A utilização de pacientes como relatores de RAM, é uma importante via de obtenção de dados para identificação, monitoração das mesmas e possível notificação a um sistema de farmacovigilância, devido a sua praticidade e à possibilidade de obtenção de

diversas informações extras que, quando analisadas conjuntamente podem permitir aos profissionais de saúde, prevenir a ocorrência de PRM.

7. Os dados obtidos pela anamnese farmacêutica sugerem grande potencial do farmacêutico como monitorador, notificador de RAM, podendo auxiliar na assistência ao paciente, melhorando seu bem-estar e na adesão à terapêutica.

8. Os resultados indicaram que há necessidade de melhor formação farmacológica dos prescritores, particularmente nas questões que envolvem os PRM e o seu envolvimento com a equipe multidisciplinar de saúde.

9. A utilização da AMT pela rede pública de saúde de Ribeirão Preto, embora esteja em conformidade com aquela mundial, deve ser melhor estudada por meio de avaliações multidimensionais, para determinar o risco-custo-benefício destas terapias.

10. A intervenção farmacêutica é prática que deve ser estimulada pelos gestores de saúde, pois seu impacto é positivo na alteração comportamental dos médicos, como provado nesta tese, com benefícios evidentes para os pacientes.

11. Finalmente, foi reafirmado que a atenção farmacêutica é uma prática profissional de grande utilidade e necessidade para melhorar a assistência ao paciente e como agente no uso correto do medicamento e da farmacovigilância.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, S.P.; SILVA, M.T.A. Ecstasy (MDMA): Effects and patterns of use reported by users in São Paulo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.25, n.1, p.11-17, 2003.
- ALONSO, F.G. Uso racional de los medicamentos. **Medicina Clinica**, Barcelona, v.94, n. 16, p.628-32, 1990.
- ALONSO, M.P.; DE ABAJO, F.J.; MARTINEZ, J.J.; MONTERO, D.; MARTIN-SERRANO, G.; MADURGA, M. Evolution of antidepressive drug consumption in Spain. The impact of selective serotonin re-uptake inhibitors. **Medicina Clinica**, Barcelona, v.110, n.14, p.557-8, 1998.
- ARNAU, J.M.; LAPORTE, J.R. Promoção do uso racional dos medicamentos e preparação de guias farmacológicos. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento, princípios gerais**. São Paulo: Hucitec, 1989. p.57-74.
- ARTILES, M.G.; ALVAREZ, E.M.S.; SANCHEZ-COLOMER, M.G. Reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencia. **Revista Española de Salud Publica**, Madrid, v.73, p.511-518, 1999.
- BARROS, J.A.C. A (des) informação sobre medicamentos: o duplo padrão de conduta das empresas farmacêuticas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.16, n.2, p.421-27, abr-jun, 2000.
- BATES, D.W.; CULLEN, D.J.; LAIRD, N. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. **Journal of American Medical Association**, Chicago, v.274, n.1, p.29-34, 1995.
- BATES, D.W.; CULLEN, D.J.; LEAPE, L.L. Adverse drug reactions in the elderly: need for dedicated databases. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v.160, p.1701, 2000.
- BEGAUD, B.; HARAMBURU, F.; PÈRE, J.C.; DANGOUMAU, J. Les critères d'imputabilité confrontés à la pratique: a propos de 1000 observations. **Thérapie**, Paris, v.37, p.415-420, 1982.
- BENDTSEN, P.; HENSING, G.; MCKENZIE, L.; STRIDSMAN, A.K. Prescribing benzodiazepines - a critical incident study of a physician dilemma. **Social Science & Medicine**, Oxford, v.49, n.4, p.459-67, 1999.
- BÉRIA, J.U.; VICTORA, C.G.; BARROS, F.C.; VAYGHAN, J.P. Epidemiologia de medicamentos em crianças de centro urbano da região sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.27, n.2, p.95-104, 1993.

- BEXELL, A.; LWANDO, E.; HOFSTEN, B.; TEMBO, S.; ERIKSSON, B.; DIWAN, V.K. improving drug use through continuing education: a randomized controlled trial in Zambia. **Journal of Clinical Epidemiology, Oxford** v.49, n.3, p.355-357, 1996.
- BISHOP, S.; LEE, A. Drug induced mental health disorders. **The Pharmaceutical Journal**, Wallingford, v.260, p.935-39, 1998.
- BORG, S.; ÖHMAN, I. Antidepressant drugs. In: DUKES, M.N.G.; ARONSON, J.K (Ed.) **Meyler's side effects of drugs; an encyclopedia of adverse reactions and interactions**. 14th ed. Amsterdam: Elsevier Science, 2000. p.33-85.
- BOTEGA, N.J.; BIO, M.R.; ZOMIGNANI, M.A.; GARCIA J.R.C.; PEREIRA, W.A.B. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD). **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.29, n.5, p.359-363, 1995.
- BOUHASSIRA, M.; ALLICAR, M.P.; BLACHIER, C. et al. Which patients receive antidepressants? A 'real world' telephone study. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, n.49, p.19-26, 1998.
- BREITBART, W.; ROSENFELD, B.D.; PASSIK, S.D. et al. The undertreatment of pain in ambulatory AIDS patients. **Pain**, Amsterdam, v. 65, p.243-249, 1996.
- BURTONWOOD, A.M.; HINCHLIFFE, A.L.; TINKLER, G.G. A prescription for quality: a role for the clinical pharmacist in general practice. **The Pharmaceutical Journal**, Wallingford, v.261, p.678-680, 1998.
- CAPELLÁ, D.; LAPORTE, J.R. Mecanismos de Produção e Diagnóstico Clínico dos Efeitos Indesejáveis Produzidos por Medicamentos. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do Medicamento, princípios gerais**. São Paulo-Rio de Janeiro: HUCITEC-ABRASCO, 1989. 264p. (p.115-124).
- CARLINI, E.A.; MASUR, J. Sale of drugs without medical prescription in pharmacies of the city of Sao Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.32, n.5-6, p.75-78, 1986.
- CFF - CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Sistema brasileiro de informação sobre medicamentos**. Relação de Centros de Informação sobre Medicamentos participantes. Disponível em <<http://www.cff.org.br/cebrim>>.
- CHAIMOWICZ, F.; FERREIRA, T.D.; MIGUEL, D.F. Use of psychoactive drugs and related falls among older people living in a community in Brazil. **Revista de Saude Publica**, São Paulo, v.34, n.6, p.631-5, 2000.
- CLARCK, N.M.; GONG, M.; SCHORK, M.A.; EVANS, D.; ROLOFF, D.; HURWITZ, M.; MAIMAN, L.; MELLINS, R.B. impact of education for physicians on patient outcomes. **American Academy of Pediatrics**, Evanston v.101, n.5, p.831-836, 1998.

- CLASSEN, D.C.; PESTOTNIK, S.L.; EVANS, S.; LLOYD, J.F.; BURKE, J.P. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality. **Journal of American Medical Association**, Chicago, v. 277, n.4, p.301-306, 1997.
- COELHO, H.I.; MISAGO, C.; FONSECA, W.V.; SOUSA, D.S.; ARAÚJO, J.M. Selling abortifacients over the counter in pharmacies in Fortaleza, Brazil. **The Lancet**, London, v.338, p.247, 1991.
- COHEN, H.W.; GIBSON, G.; ALDERMAN, M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. **The American Journal of Medicine**, New York, v.108, n.1, p.87-8, 2000.
- COVINSKY, J.O. The role of the clinical pharmacist in medical education. **The Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v.21, p.198-200, 1981.
- CUTRONEO, P.; GRECO, S.; CUCINOTTA, G.; ARCORACI, V.; CAPUTI, A.P. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in elderly patients in Sicily (Italy). **Pharmacological Research : the official journal of the Italian Pharmacological Society**, London, v.40, n.1, p.41-46, 1999.
- DALLA COSTA, T.C.T.; KERBER, M.L.; VOLPATO, P.M.; CAUDURO, A.; MACHADO JR, H.N.; PASA, T.B.C.; SENNA, J.P.M.; VIANNA, R.M.J.; SCHENKEL, E.P. Comercialização de medicamentos em bares/lancheiras e armazéns/fruteiras em Porto Alegre. **Ciência e Cultura**, Campinas, v.40, n.3, p.285-288, 1988.
- DasGUPTA, K. Treatment of depression in elderly patients. **Archives of Family Medicine**, Chicago, v.7, p. 274-280, 1998.
- DeLIMA, M.S.; HOTOPF, M.; MARI J.J.; BERIA, J.U.; DE BASTOS, A.B.; MANN, A. Psychiatric disorder and the use of benzodiazepines: an example of the inverse care law from Brazil. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, Berlin, v.34, n.6, p.316-322, 1999.
- DUPUY, J.P.; KARSENTY, S.A. **A Invasão Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Graal, 1980.
- EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. **The Lancet**, London, v.356, p.1255-1259, 2000.
- EIJK, M.E.C.; AVORN, J.; PORSIUS, A.J.; BOER, A. Reducing prescribing of highly anticholinergic antidepressants for elderly people: randomized trial of group versus individual academic detailing. **British Medical Journal**, London, v.322, p.1-6, 2001.
- ELEKES, Z.; KOVACS, L. Old and new drug consumption habits in Hungary, Romania and Moldova. **European Addiction Research**, Basel, v.8, n.4, p.166-9, 2002.

- FICHTER, M.M.; WITZKE, W.; LEIBL, K.; HIPPIUS, H. Psychotropic drug use in a representative community sample: the Upper Bavarian study. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Copenhagen, v.80, n.1, p.68-77, 1989.
- FIGUEIREDO, J.E.F.; PINHO, P.L.V.; HENNEMANN, T.L.A. (Trad.) **Griffith consulta médica em 5 minutos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p.268.
- FLECK, M.P.A.; LAFER, B.; SOUGEY, E.B.; DEL PORTO, J.A.; BRASIL, M.A.; JURUENA, M.F. **Projeto Diretrizes: Diagnóstico e Tratamento da Depressão**. Brasília: Brasileira de Psiquiatria e Conselho Federal de Medicina, 2001, 9p.
- FLEISS, J.L.; LEVIN, B.; PAIK, M.C. **Statistical methods for rates and proportions**. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons. 321p., 1981.
- FUCHS, F.D. O médico e a questão dos medicamentos: uma análise crítica sobre os fundamentos da prescrição de fármacos. **Ciência e Cultura**, Campinas, v.40, n.7, p.653-5, 1988.
- GEOGHEGAN, M.; PILLING, M.; HOLDEN, J.; WOLFSON, D. A controlled evaluation of the effect of community pharmacists on general practitioner prescribing. **The Pharmaceutical Journal**, Wallingford, v.261, p.864-866, 1998.
- GIUSTI, J.S.; SANUDO, A.; SCIVOLETTO, S. Differences in the pattern of drug use between male and female adolescents in treatment. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.24, n.2, p.80-82, 2002.
- GOLDBERG, R.J. Selective serotonin reuptake inhibitors, infrequent medical adverse effects. **Archives of Family Medicine**, Chicago, v.7, p.78-84, 1998.
- GONZALES, C.H.; VARGAS, F.R.; PEREZ, A.B.A. et al. Limb deficiency with or without Möbius Sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. **American Journal of Medical Genetics**, New York, v.47, p.59-64, 1993.
- GORELL, J.; OLSZEWSKI, D. The role of the hospital pharmacist in the education of medical interns & residents. **American Journal of Hospital Pharmacy**, Bethesda, v.23, p.151-155, 1966.
- GRAHAM, J.D. What consumers want to know about medicines. **Australian Prescriber**, Fyshwick, v.18, n.1, p.10-11, 1995.
- GRUCHALLA, R.S. Clinical assessment of drug-induced disease. **The Lancet**, London, v.356, p.1505-11, 2000.
- HALLAS, J.; HARVALD, B.; BECK-NIELSEN, J.; GRAM, L.F.; GRODUM, E.; DAMSBO, N.; SCHOU, J.; KROMANN-ANDERSEN, H.; FROLUND, F. Drug related

- hospital admissions: results from an intervention program. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v.45, p.199-203, 1993.
- HEPLER, C. D. The Third Wave in Pharmaceutical Education: The Clinical Movement. **American Journal of Pharmaceutical Education**, Alexandria, v.51. p.369-384, 1987.
- HILDEBRANDT, M.G.; STAGE, K.B.; KRAGH-SOERENSEN, P. Gender and depression: a study of severity and symptomatology of depressive disorders (ICD-10) in general practice. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Copenhagen, v.107, n.3, p.197-202, 2003.
- HOLLISTER, L.E. Clinical use of psychotherapeutic drugs II: antidepressant and anti-anxiety drugs and special problems in the use of psychotherapeutic drugs. **Drugs**, New York, v.4, p.361-410, 1972.
- HOMEDAS, N.; HUGALDE, A. ¿Qué sabemos del cumplimiento de los tratamientos médicos en el tercer mundo? **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, Washington, v.116, n.6, p. 491-517, 1994.
- HUF, G.; LOPES, C.S.; ROZENFELD, S. O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.16, n.2, p.351-62, 2000.
- IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico 2000: Resultados do Universo**. Tabela População residente, por sexo e situação do domicílio, população residente de 10 anos ou mais de idade, total, alfabetizada e taxa de alfabetização, segundo os Municípios. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. 2000.
- JACKSON, C.L.; MCGUIRE, T.M.; DOMMERS, E.; NYST, P.E. A GP prescribing educational intervention involving a medical panel. **Australian Family Physician**, Sydney v.28, n.11, p.1191-1195, 1999.
- JARERNRIPORNKUL, N.; KRASKA, J.; CAPPS, P.A.G.; RICHARDS, R.M.E.; LEE, A. Patient reporting of potential adverse drug reactions: a methodological study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v.53, p.318-325, 2002.
- JICK, H. Drugs-remarkably non-toxic. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v.291, p.824-28, 1974.
- KARCH, F. E.; LASAGNA, L.. Toward the operational identification of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, St. Louis, v.21, p.247-254, 1977.
- KATZELNICK, D.J.; SIMON, G.E.; PEARSON, S.D. et al. Randomized trial of a depression management program in high utilizers of medical care. **Archives of Family Medicine**, Chicago, v.9, p.345-51, 2000.

- KRUSZEWSKI, S.P. Approach to depressive disorders. **Archives of Family Medicine**, Chicago, v.9, p.19, 2000.
- LADER, M. The problems of safety and compliance with conventional antidepressant drugs. **Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum**, Copenhagen, v.308, p.91-5, 1983.
- LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento, princípios gerais**. São Paulo: Hucitec, 1989. p.61.
- LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta-analysis of Prospective Studies. **Journal of American Medical Association**, Chicago, v. 279, n.15, p.1200-1205, 1998.
- LEE, P.R.; HERZSTEIN, J. International drug regulation. **Annual Review of Public Health**, Palo Alto. 1986, v.7, p. 217-235.
- LEIJON, G.; BOIVIE, J. Central post-stroke pain: a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine, **Pain**, Amsterdam, v.36, p.27-36, 1989.
- LÓPEZ, M.J.O. Errores de medicación y gestión de riesgos. **Revista Española de Salud Pública**, Madrid. v.77, n.5, p:527-540, 2003.
- LUJÁN, L.M.B.; RIVERO, J.B.S.; RAMOS, F.P.; MAJEM, L.L.S. Consumo de medicamentos en una población canaria. **Atención Farmacéutica**, Barcelona, v.1, n.6, p.569-574, 1999.
- LUNDBORG, C.S.; WAHLSTRÖM, R.; DIWAN, V.K.; OKE, T.; MARTENSON, D.; TOMSON, G. Combining feedback from simulated cases and prescribing. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge v.15, n.3, p.458-472, 1999.
- LUNDE, P.K. Seleção e uso de medicamentos a nível internacional, nacional e local. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento, princípios gerais**. São Paulo: Hucitec, 1989. p.75-94.
- LYRA-JÚNIOR, D.P. **Impacto de um programa de atenção farmacêutica nos resultados clínicos e humanísticos de um grupo de idosos, assistidos na Unidade Básica Distrital de Saúde Dr. Ítalo Baruffi, Ribeirão Preto (SP)**. 2005. 192p. Tese (Doutorado em Fármacos e Medicamentos). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2005.
- MacDONALDS, J.; FERGUSON, J. How education influences prescribing at John Hunter Hospital. **Australian Prescriber**, Fyshwick, v.24, n.2, p.32, 2001.
- MANASSE, H.R. Medication use in na imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy. Part1. **American Journal of Hospital Pharmacy**, Bethesda, v.46, p.929-44, 1989.

- MANNING, P.R.; LEE, P.V.; CLINTWOTH, W.A.; DENSON, T.A.; OPPENHEIMER, P.R.; GILMAN, N.J. Changing prescribing practices through individual continuing education. **Journal of American Medical Association**, Chicago, v. 256, n.2, p.230-232, 1986.
- MANNING, P.R.; LEE, P.V.; DENSON, T.A.; GILMAN, N.J. Determining educational needs in the physician's office. **Journal of American Medical Association**, Chicago, v.244, n.10, p.1112-1115, 1980.
- MARI, J.J.; ALMEIDA-FILHO, N.; COUTINHO, E.; ANDREOLI, S.B.; MIRANDA, C.T.; STREINER, D. The epidemiology of psychotropic use in the city of Sao Paulo. **Psychological Medicine**, London, v.23, n.2, p.467-474, 1993.
- MAX, M.B.; CULNANE, M.; SCHAFER, S.C.; GRACELY, R.H.; WALTHER, D.J.; SMELLER, B.; DUBNER, R., Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. **Neurology**, Minneapolis, v. 37, p.589-596, 1987.
- MAX, M.B.; SCHAFER, S.C.; CULRMW, M.; SMELLER, B.; DUBNER, R.; GRACELY, R.H. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. **Neurology**, Minneapolis, v.38, p.1427-1432, 1988.
- MAZURE, C.M.; BRUCE, M.L.; MACIEJEWSKI, P.K.; JACOBS, S.C. Adverse Life Events and Cognitive-Personality Characteristics in the Prediction of Major Depression and Antidepressant Response. **The American Journal of Psychiatry**, Hanover, v.157, n.6, 2000.
- McQUAY, H.J. Neuropathic pain: evidence matters. **European Journal of Pain**, London, v.6, suppl.A, p.11-18, 2002.
- McQUAY, H.J.; TRAMER, M.; NYE, B.A.; CARROLL, D.; WIFFEN, P.J.; MOORE, R.A. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. **Pain**, Amsterdam, v.68, p.217-227, 1996.
- MESTRINER, D.C.P. **O farmacêutico no serviço público de saúde: a experiência do município de Ribeirão Preto – SP**. 2003. 134p. Dissertação (Mestrado em Saúde na Comunidade). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2003.
- MEYBOOM, R.H.B.; LINDQUIST, M.; EGBERTS, A.C.G. An ABC of drug-related problems. **Drug Safety: an international journal of medical toxicology and drug experience**, Mairangi Bay, v.22, n.6, p.415-23, 2000.
- MICHELS, K.B. Problems assessing nonserious adverse drug reactions: antidepressant drug therapy and sexual dysfunction. **Pharmacotherapy**, Boston, v.19, n.4, p.424-9, 1999.
- MIYASAKA, L.S.; ATALLAH, A.N. Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.37, n.2, p.212-215, 2003.

- MONAME, M.; AVORN, J. Medications and falls: causation, correlation and prevention. **Clinics in Geriatric Medicine**, Philadelphia, v.12, p.847-58, 1996.
- MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; SOARES, M.B.M. Psicofarmacologia de Antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.21 (supl), p.SI24 - SI 40, 1999
- MOSEGUI, G.B.G.; ROZENFELD, S.; VERAS, R.P.; VIANNA, C.M.M. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.33, n.5, p.437-44, 1999.
- MS - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programas e Projetos, assistência farmacêutica**. Disponível em <<http://www.saude.gov.br>>. 2001.
- MURRAY, J.B. Cardiac disorders and antidepressant medications. **The Journal of Psychology**, Provincetown, v. 134, n.2, p.162-8, 2000.
- MUZA, G.M.; BETTIOL, H.; MUCCILLO, G.; BARBIERI, M.A. Consumo de substâncias psicoativas por adolescentes escolares de Ribeirão Preto, SP (Brasil). I – Prevalência do consumo por sexo, idade e tipo de substância. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.31, n.1, p.21-29, 1997.
- NARANJO, C.A.; BUSTO, U. Reações Adversas às Drogas. In: KALANT, H, ROSCHLAU, WHE. **Princípios de Farmacologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p. (p.537-542).
- NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A.; JANECEK, E.; DOMECK, C.; GREENBLATT, D. J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, St. Louis, v.46, p.239-245, 1981.
- NELSON, R.C. Drug safety, pharmacoepidemiology and regulatory decision making. **Drug Intelligence & Clinical Pharmacy**, Hamilton, v.22, p.336-44, 1988.
- NICHOLS, G.A.; BROWN, J.B. Following depression in primary care, do family practice physicians ask about depression at different rates than internal medicine physician? **Archives of Family Medicine**, Chicago, v.9, p.478-482, 2000.
- NMC - NORDIC COUNCIL ON MEDICINES. **Lineamentos para classificação ATC y la asignación de DDD**. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2001.
- NOTO, A.R.; CARLINI, E.A.; MASTROIANNI, P.C.; ALVES, V.C.; GALDURÓZ, J.C.F.; KUROIWA, W.; CSIZMAR, J.; COSTA, A.; FARIA, M.A.; HIDALGO, S.R.; ASSIS, D.; NAPPO, S.A. Analysis of prescription and dispensation of psychotropic medications in two cities in the State of São Paulo, Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.24, n.2, p.68-73, 2002.

- OBERG, K.C. Adverse drug reactions. **American Journal of Pharmaceutical Education**, Alexandria, v.63, p.199-204, 1999.
- OHAYON, M.; CAULET, M.; PRIEST, R.G.; GUILLEMINAULT, C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v.51, n.3, p.273-83, 1998.
- OLFSON, M.; MARCUS, S.C.; PINCUS, H.A. et al. Antidepressant prescribing practices of outpatients psychiatrists. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v.55, n.4, p.310-16, 1998.
- OMS - ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud: servicios farmacéuticos de calidad, ventajas para los gobiernos y el público**. Tokio: OMS, 1993. p.1-15.
- OPAS/OMS - Organização Panamericana da Saúde/Organização Mundial de Saúde. **Relatório Sobre a Saúde no Mundo**. Genebra: WHO. Disponível em <www.psiqweb.med.br/acad/oms1.html>, 2001.
- PACHER, P.; UNGVARI, Z.; KECSKEMETI, V.; FURST, S. Review of cardiovascular effects of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, compared to tricyclic antidepressants. **Current Medicinal Chemistry**, Schiphol, v.5, n.5, p.381-90, 1998.
- PARR, R.M.; BRYSON, S.; RYAN, M. Shared learning: a collaborative education and training initiative for community pharmacists and general medical practitioners. **The Pharmaceutical Journal**, Wallingford, v.264, n.7077, p.35-38, 2000.
- PASTUSZAK, A.L.; SCHULER, L.; SPECK-MARTINS, C.E. et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v.338, n.28, p.1881-85, 1998.
- PATHARE, S.R.; PATON, C. ABC of mental health: Psychotropic drug treatment. **British Medical Journal**, London, v.315, p.661-664, 1997.
- PEARSON, T.F.; PITTMAN, D.G.; LONGLEY, J.M.; GRAPES, T.; VIGLIOTTI, D.J.; MULLIS, S.R. Factors associated with preventable adverse drug reactions. **American Journal of Hospital Pharmacy**, Bethesda, v.51, p.2268-2271, 1994.
- PEPE, L.E.; CASTRO, C.G.S.O. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.16, n.3, p.815-822, 2000.
- PEPE, V.L.E.; ROZENFELD, S.; BAESSO, M.G. Tratamento da ansiedade, um estudo da oferta de medicamentos e do mercado benzodiazepínico. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.40, n.1, p.35-42, 1991.

- PERINI, E. et al. **A Assistência Farmacêutica no Âmbito do Sistema Único de Saúde: avaliação e alternativas para a reorientação**. Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, 1996.
- PORTENOY, R.K. Current pharmacotherapy of chronic pain. **Journal of Pain and Symptoms Management**, Madison, v.19, n.1, p.s16-s20, 2000.
- PUNAY, N.C.; COUCH, J.R. Antidepressants in the treatment of migraine headache. **Current pain and headache reports**, Philadelphia, v.7, n.1, p.51-54, 2003.
- RAWLINS, M.D.; THOMPSON, J.W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: DAVIES, D.M. (Ed) **Textbook of adverse drug reactions**. IV ed. Oxford: Oxford University Press, 1981. p.18-45.
- REMICK, R.A. Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review. **Canadian Medical Association Journal**, Toronto, v.167, n.11, 2002.
- REUS, V.I. Mental Disorders In: Fauci, A.S. et al. [Ed.]. **Harrison's principles of internal medicine**. 14th. Ed. Philadelphia: Library of Congress, 1998.
- RICHARDS D, TOOP L, GRAHAM P. Do clinical practice education groups result in sustained change in GP prescribing? **Family Practice**, v.20, n.2, p.199-206, 2003.
- ROSHOLM, J.U.; GRAM, L.F.; ISACSSON, G.; HALLAS, J.; BERGMAN, U. Changes in the pattern of antidepressant use upon the introduction of the new antidepressants: a prescription database study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v.52, n.3, p.205-9, 1997.
- ROZEMBERG, B. The use of tranquilizers "attacks of bad nerves" among rural workers. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.28, n.4, p.300-308, 1994.
- ROZEMBERG, B.; MANDERSON, L. "Nerves" and tranquilizer use in rural Brazil. **International journal of health services: planning, administration, evaluation**, Amityville, v.28, n.1, p.165-181, 1998.
- ROZENFELD, S. Avaliação do uso dos medicamentos como estratégia para a reorientação da política de insumos em saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.5 n.4, p.388-402, 1989.
- ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.14, n.2, p.237-263, 1998.
- ROZENFELD, S. O Uso de Medicamento no Brasil. In: LAPORTE, J.R., TOGNONI, G. **Epidemiologia do Medicamento, princípios gerais**. São Paulo: Hucitec, 1989. p.21-48.

- ROZENFELD, S.; PEPE, V.L.E. **Guia terapêutico ambulatorial**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992. p.153.
- ROZENFELD, S.; RANGEL, I.T.M. A Farmacovigilância. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.4, n.3, 1988.
- SAFER, D.J.; ZITO, J.M.; DosREIS, S. Concomitant psychotropic medication for youths. **The American Journal of Psychiatry**, Hanover, v.160, n.3, p.438-449, 2003.
- SANTOS, M.G.S.B.; AMOR, J.A.; DEL-BEM, C.M.; ZUARDI, A.W. Serviço de emergências psiquiátricas em hospital geral universitário: estudo prospectivo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.34, n.5, p.468-74, 2000.
- SCHWEITZER, I.; MAGUIRE, K. Stopping antidepressants. **Australian Prescriber**, Fyshwick, v.24, n.1, p.13-15, 2001.
- SCÜLER, L.; PASTUSKAK, A.; SANSEVERINO, M.T.V. et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil, a prospective, controlled study. **Reproductive Toxicology**, Elmsford, v.12, n.2, p.147-151, 1999.
- SEBASTIÃO, E.C.O. **Avaliação do consumo de fármacos excretáveis pelo leite indicados para uso em gado bovino no âmbito das cooperativas da Mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte em 1995**. 1997. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária Preventiva). Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, 1997.
- SEBASTIÃO, E.C.O. Consumo de medicamentos, um esboço dos fatores determinantes. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, Araraquara, v.19, n.2, p.253-63, 1998.
- SEBASTIÃO, E.C.O.; PELÁ, I.R. Consumo de medicamentos psicotrópicos: análise de recetas médicas ambulatoriais como base para estudios de problemas relacionados con medicamentos. **Seguimiento Farmacoterapéutico**, Granada, v.2, n.4, p.250-266, 2004.
- SEBASTIÃO, E.C.O.; PELÁ, I.R. Reacciones adversas a amitriptilina relatadas por pacientes ambulatoriales. **Seguimiento Farmacoterapéutico**, Granada, v.3, n.1, p.17-29, 2005.
- SELLORS, J.; KACZOROWSKI, J.; SELLORS, C.; DOLOVICH, L.; WOODWARD, C.; WILLAN, A.; GOEREE, R.; COSBY, R.; TRIM, K.; SEBALDT, R.; HOWARD, M.; HARDCASTLE, L.; POSTON, J. A randomized controlled trial of a pharmacist consultation program for family physicians and their elderly patients. **Canadian Medical Association Journal**, Toronto, v.169, n.1, p.:17-22, 2003.
- SILVERMAN, M.; LEE, P.R. **Píldoras, Ganancias y Política**. México: Siglo Veintiuno Editores, 1983.
- SIMÕES, M.J.S.; FARACHE FILHO, A. Consumo de medicamentos em região do estado de São Paulo (Brasil). **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.22, n.6, p.494-9, 1988.

- SIMON, G.E.; HEILIGENSTEIN, J.; REVICKI, D. et al. Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a 'real world' randomized trial. **Archives of Family Medicine**, Chicago, v.8, p.319-325, 1999.
- SLEATH B.; COLLINS, T. Physician responses to an educational intervention on improving their long-term prescribing of sedatives. **Patient Education and Counseling**, Princeton v.31, p.215-222, 1997.
- SMS - SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO. **Ribeirão Preto: SMS, 2001: Histórico dos programas de saúde mental**. Disponível em www.coderp.com.br/ssauade/programas/mental/II6historico.htm, 2001.
- SOIBELMAN, M.; AMARAL, L.R.; PALMINI, A.L.F. et al. Indicação de medicamentos por balconistas de farmácia em Porto Alegre-RS. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.32, n.5/6, p.79-83, 1986.
- SPS - SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE. Política Nacional de Medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.34, n.2, p.206-9, 2000.
- TAVARES, B.F.; BÉRIA, J.U.; LIMA, M.S. Prevalência do uso de drogas e desempenho escolar entre adolescentes. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.35, n.2, p.150-158, 2001.
- TEMPORÃO, J.G. **A propaganda de medicamentos e o mito da saúde**. Rio de Janeiro: Graal, 1986. p.15.
- THOMSON, F.; LEE, A. Drug-induced neurological disorders. **The Pharmaceutical Journal**, Wallingford, v.260, p.269-274, 1998.
- TOMKINS, G.E.; JACKSON, J.; O'MALLEY, P.G., et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. **The American Journal of Medicine**, New York, v.111, p.54-63, 2001.
- USP DI - UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **Drug information from the health care professional**. v.1. Taunton: USPC Inc, 2000.
- VITAL, N.C. **Seleção de medicamentos essenciais para a atenção primária à saúde nos municípios da diretoria metropolitana de saúde de Belo Horizonte**. 1996. 75p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária Preventiva). Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, 1996.
- VRIES, T.G.P.M.; HENNING, R.H.; HOGERZEIL, H.V.; BAPNA, J.S.; BERO, L.; KAFLE, K.K.; MABADEJE, A.F.B.; SANTOSO, B.; SMITH, A.J. **Impact of a short course in pharmacotherapy for undergraduate medical students; an international multicentre study**. Genebra: World health Organization, 1995, 19p.

- WATSON, C.P.; CHIPMAN, M.; REED, K.; EVANS, R.J.; FJIRKCTT, N. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial, **Pain**, Amsterdam, v. 48, p.29–36, 1992.
- WELLS, K.B.; SCHOENBAUM, M.; UNÜTZER, J.; LAGOMASINO, I.T.; RUBENSTEIN, L.V. Quality of care for primary care patients with depression in managed care. **Archives of Family Medicine**, Chicago, v.8, p.529-536, 1999.
- WHO - World Health Organization. **As burden of mental disorder looms large, countries report lack of mental health programmes**. Press release WHO/18. Geneva:WHO, 2001. Disponível em <<http://www.who.int/>>.
- WHO - World Health Organization. **Drug Monitoring, the role of the hospital**. WHO Technical Report Series 425. Geneva: WHO, 1966.
- WHO - World Health Organization. **Drug utilization studies, methods and uses**. Copenhagen: WHO, 1991
- WHO – World Health Organization. **The introduction of a mental health component into primary health care**. Geneva: WHO, 1990.
- WHOOLEY, K.C.I.; CHESNEY, M.J.H.; MATTHEWS, K. et al. Depressive symptoms, unemployment and loss of income: the Cardia study. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v.162, n.22, p.2614-2620, 2002.
- WILLIAMS, D.; KELLY, A.; FEELY, J. Drug interactions avoided $\pm$ a useful indicator of good prescribing practice. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v.49, p.369-372, 2000.
- WILLIAMS-JUNIOR, J.W.; ROST, K.; DIETRICH, A.J.; CIOTTI, M.C.; ZYZANSKI, S.J.; CORNELL, J. Primary care physicians' approach to depressive disorders. Effects of physician specialty and practice structure. **Archives of Family Medicine**, Chicago, v.8, n.1, p.58-67, 2000.
- WILLS, S.; BROWN, D. A proposed new means of classifying adverse reactions to medicines. **The Pharmaceutical Journal**, Wallingford, v.262, p.163-165, 1999.
- WOOD, A.J.J. Adverse reactions to drugs. In: Fauci, A.S. et al. [Ed.]. **Harrison's principles of internal medicine**. 14th. Ed. Philadelphia: Library of Congress, 1998.
- YAKOTA, J.S. La educación como estrategia para promover el uso racional de medicamentos. **Medicamentos y Salud Popular**, Bogotá, v.28, p.18-23, 1995.
- ZAMORANO, J.D.; MACÍAS, M.L.C.; GARCÍA, J.M.L. et al. Estudio de salud de las personas mayores en extremadura: consumo de fármacos y patologías crónicas más frecuentes. **Revista Española de Salud Pública**, Madrid, v.73, p.677-86, 1999.

ZIEGLER, D.K.; MOSIER, M.C.; BUENAVAR, M.; OKUYEMI, K. How Much information about adverse effects of medication do patients want from physicians? **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v.161, p.706-713, 2001.

ZUCALÀ, G.; ONDER, G.; CARBONIN, P.; BERNABEL, R. Adverse drug reactions in the elderly: need for dedicated databases. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v.160, p.1700, 2000.

9. ANEXOS

ANEXO A- APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. N.º 103/02-COORD./CEP-CSE - FMRP .2 0.3.02

Senhora Professora,

Vimos na presente oportunidade comunicar que o Comitê de Ética em pesquisa do Centro de Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em sua 6ª reunião ordinária, analisou e apreciou o parecer do Relator, referente ao Projeto de Pesquisa intitulado: *"Farmacovigilância e o Impacto da Assistência Farmacêutica aos Pacientes que usam Medicamentos de Ação Central"*. Protocolo 0021/02/CEP-CSE-FMRP-USP., foi **aprovado**.

Lembramos que em atendimento à Resolução 196/96, deverá ser encaminhado a este CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados.

Sendo o que tínhamos a tratar, despedimo-nos.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Antônio Ribeiro Franco
Coordenador do CEP/CSE-FMRP-USP

ANEXO B - APROVAÇÃO DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Ribeirão Preto, 01 de abril de 2002.

Senhor Secretário,

Conforme solicitado por V.S.a, encaminhamos o ofício de comunicação de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMRP, do projeto "Farmacovigilância e avaliação do impacto da Assistência Farmacêutica aos pacientes que usam medicamentos de ação central", submetido à apreciação de V.S.a e da egrégia Divisão de Farmácia e Apoio Diagnóstico desta Secretaria Municipal de Saúde.

Assim sendo, para início das atividades de pesquisa, solicitamos autorização formal para a execução do referido projeto assim como o acesso tanto às dependências das unidades de saúde listadas abaixo, quanto ao material para a coleta dos dados da pesquisa, conforme exposto no projeto (ex.: Sistema Hygia, prontuários dos pacientes selecionados).

Sendo o que nos traz, agradecemos a atenção e colocamo-nos à inteira disposição para eventuais esclarecimentos.

Atenciosamente,

Elza Conceição de Oliveira Sebastião
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP
Doutoranda

Unidades amostrais onde será executado o projeto:

Farmácia Central (SMS)
UBDS Central
UBDS Vila Virgínia
UBDS Sumarezinho (CSE/FMRP)
UBDS Simioni
Ambulatório Regional de Saúde Mental
Núcleo de Atenção Psico-Social Prof. Dr. Cláudio Roberto C. Rodrigues (NAPS I)
Núcleo de Gestão Assistencial (NGA 59)

Ex.^{mo} Sr.
Dr. Luis Carlos Raya
DD. Secretário Municipal de Saúde de Ribeirão Preto
Nesta

ANEXO C - APROVAÇÃO DO CENTRO DE SAÚDE ESCOLA DA FMRP/USP

Universidade de São Paulo
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
CENTRO DE SAÚDE ESCOLA
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS
Telefone PABX: (016) 633-2331 / 4480 - FAX: (016) 633-2331
Rua Terezina, 690 - CEP 14055-370 - Ribeirão Preto - SP

DIREÇÃO ACADÊMICA DE ENSINO E PESQUISA**LIBERAÇÃO DE PESQUISA Nº 06/02**

Em: 01/04/2002

Para:

Comunicamos que a (o) pesquisadora (or)
Elza Conceição de Oliveira Sebastião cumpriu as exigências
operacionais e legais, podendo dar início à sua coleta de dados para o trabalho
"Farmacovigilância e o Impacto da assistência
Farmacêutica ao paciente que usa medicamento
de ação Central."

Atenciosamente,

Prof. Maria do Carmo Guimarães G. Caccia Bava
Diretora Acadêmica de Ensino e Pesquisa
Centro de Saúde Escola-FMRP-USP.

ANEXO D - PROTOCOLO DE OBTENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO

A SER PREENCHIDO PELO PESQUISADOR

Título do protocolo de pesquisa: Farmacovigilância e avaliação do impacto de intervenção farmacêutica

Coordenação do estudo e Instituição de Ensino:
 Prof.a Elza Conceição de Oliveira Sebastião (EF/UFOP)
 Prof.a Irene Rosemir Pelá (FCF/USP RP)

Avaliação do risco da pesquisa:

☒ (x) sem risco	☐ () risco mínimo	☐ () risco baixo	☐ () risco médio	☐ () risco maior
---	---	--	--	--

Duração total do estudo: 2 anos

Esclarecimentos sobre garantias do paciente participante da pesquisa a serem fornecidos ao sujeito

Acesso, a qualquer tempo, às informações, riscos e benefícios relacionados a pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas;

Total liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à assistência médica e farmacêutica;

Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade durante a pesquisa;

Disponibilidade de assistência nas unidades de saúde do Município para manejar as reações adversas/interações detectadas na entrevista;

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

OU REPRESENTANTE LEGAL

Nome do paciente:	
Documento de identidade n:	Órgão expedidor:
Sexo: () Masculino () Feminino	Data nascimento: ____ / ____ / ____
Responsável Legal:	
Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc):	
Documento de identidade n:	Órgão expedidor:
Sexo: () Masculino () Feminino	Data nascimento: ____ / ____ / ____
Endereço:	
Bairro:	Cidade:
Telefone:	Ponto de referência:
Melhor dia da semana para a entrevista:	Data da nova entrevista:

Obtenção do consentimento pós-informado

O registro das explicações em anexo será fornecido para o sujeito da pesquisa ou seu representante legal para que leia e assine, consentindo na coleta de dados. Caso o paciente ou seu representante legal não possa ou consiga ler, o pesquisador irá ler em voz alta e pedirá que assine, em caso de concordância, o termo de consentimento pós informado.

 Assinatura do Pesquisador

ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A pesquisa que o(a) Sr(a) está sendo convidado (a) a participar tem a intenção de conhecer os sintomas que possam aparecer após tomar alguns remédios, para que esta informação possa ser levada aos profissionais de saúde e assim, que eles possam escolher melhor os medicamentos a serem usados para outras pessoas.

O(a) Sr(a) deverá responder a um questionário, quando eu for lhe entrevistar em sua casa em uma data que iremos marcar, se o (a) Sr(a) puder e quiser participar da pesquisa. Caso seja visto algum sintoma grave com o uso dos medicamentos que o(a) Sr(a) estiver tomando, o(a) Sr(a) será encaminhado ao clínico para que lhe examine.

Em nenhum momento deste estudo, as pessoas que estarão trabalhando com seu material (suas respostas) saberão que ele é seu, bem como sua participação na pesquisa não modificará o tipo e a qualidade do atendimento médico que o(a) Sr(a) está ou poderá estar recebendo no futuro, nesta unidade de saúde.

Se o(a) Sr(a) não quiser ou não puder mais participar da pesquisa, poderá pedir aos pesquisadores o seu desligamento do estudo a qualquer momento.

Informamos também que o(a) Sr(a) não terá nenhuma despesa para participar da pesquisa.

Se estiver de acordo em participar do estudo, assine logo abaixo, na linha pontilhada.

DECLARO QUE, APÓS CONVENIENTEMENTE ESCLARECIDO E TER ENTENDIDO O QUE ME FOI EXPLICADO, ACEITO PARTICIPAR DA PESQUISA

Ribeirão Preto, _____ de _____ de 2002.

Assinatura do paciente ou responsável legal

ANEXO F - ROTEIRO DE ANAMNESE FARMACÊUTICA

Uso de medicamentos em geral

1. Qual seu nome completo?
2. Quando nasceu? Então, quantos anos tem?
3. O(a) sr(a) trabalha com o quê?
4. O(a) sr(a) toma medicamentos?
5. Se sim quais? Posso ver as caixas para tomar nota do nome comercial?
6. Lembra-se de outros que tenha tomado nos últimos 15 dias? Se sim quais?
7. Há quanto tempo usa estes medicamentos?
8. Para cada um, me diga como toma.
9. Quantas vezes ao dia toma? É sempre assim? Se não, explique.
10. Cada vez que toma, quantos comprimidos (ou gotas, ou ml, ou cápsulas, ou injeções...)
11. Para quê toma estes medicamentos?
12. Quem indicou, médico, vizinho, balconista, parente (outros)...?
13. Se mulher: está grávida? Se não, usa pílulas ou injeções anticoncepcionais (para evitar gravidez)? Qual e desde quando toma? Como toma?
14. O(a) sr(a) está se sentindo bem? Tem alguma coisa que o está incomodando fisicamente? Se sim, o quê?
15. Tem alguma coisa que o (a) está chateando? Se sim, o quê?

Para a AMT especificamente – pesquisa de RAM

1. Por qual o motivo o(a) sr(a) começou a usar este medicamento?
2. Já havia tomado este medicamento antes? Se sim, por qual motivo?
3. Há quanto tempo usa este medicamento mesmo?
4. Depois de tomar este medicamento, sentiu algo diferente, ou que não esperava, ou que incomodou, na cabeça, na boca? no corpo (tronco)? braços, mãos, pernas e pés? no estômago? no intestino? ao urinar? no coração? Na pele? Ficou mais triste, ou mais animado(a)? Teve problemas relacionados à vida sexual depois que começou a usar o remédio? Algum outro tipo de reação, sintoma ou incômodo de qualquer outro jeito ou natureza? Se sim, o quê? Explique com o máximo de detalhes.
5. (Para cada reação), quando começou? Quanto tempo depois de começar a usar o medicamento?
6. Já havia sentido algo assim ou parecido antes? Se sim, explique como era.
7. O(a) sr(a) considera esta reação como leve, um pouco forte ou muito forte?
8. Quantas vezes sentiu esta reação?
9. Esta reação aparece sempre, de vez em quando ou quase nunca?
10. Aparece quanto tempo (horas) depois de tomar o medicamento?
11. Houve alguma época em que tomava dose mais forte (alta) deste medicamento?
12. A reação era mais forte ou fraca quando a dose era mais alta?
13. Houve alguma época em que tomava dose mais menor (baixa) deste medicamento?
14. A reação era mais forte ou fraca quando a dose era mais baixa?
15. O(a) sr(a) Parou de tomar o medicamento por causa da reação? Melhorou quando parou?
16. Diminuiu a dose (partiu comprimidos ao meio, diminuiu a quantidade) por causa da reação? Se sim, a reação diminuiu ou parou?
17. Depois que diminuiu ou parou, voltou a tomar o remédio? Se sim, a reação voltou a aparecer? Se sim, qual a força da reação? Ela voltou a aparecer da mesma forma que antes? Explique.
18. O(a) sr(a) acredita que existe algum outro medicamento ou doenças que possam Ter causado a reação? Se sim, quais e porquê? Alguém lhe disse isso ou O(a) sr(a) é que acha? Se foi alguém, quem?
19. O(a) sr(a) acredita que o medicamento pode ser o causador desta reação? Se sim, porquê? Se não, o quê acredita ser o causador? Porquê?

Outros fatores causais

1. O(a) sr(a) procurou algum médico para reclamar desta reação? Se sim o médico é do SUS ou de convênio médico? Se sim, qual convênio e pode me dizer o quanto paga por mês? Se do SUS, qual a unidade de saúde que se consulta com maior frequência ou que tem prontuário?

2. Essas reações fizeram o(a) sr(a) diminuir o ritmo de trabalho, mesmo sem faltar? Explique melhor.
3. Fez algum exame por causa da reação? Se sim qual, quanto pagou? Se não, fez algum exame de laboratório (sangue, urina, fezes, outros) nos últimos 12 meses? Se sim, posso ver e tomar nota dos resultados dos exames?
4. Precisou comprar ou usar algum outro remédio para fazer diminuir ou parar a reação? Se sim, qual remédio e quanto custou?
5. O(a) sr(a) foi internado por causa da reação? Se sim, por quantos dias? O hospital é público ou particular? Se particular, se importa de dizer quanto foi e como pagou?
6. Deixou de trabalhar para ir ao médico por causa desta reação? Se sim, por quantos dias? Teve licença do trabalho para ir ao médico? Se não, deixou de ganhar por hora trabalhada? Se sim, (se importa em dizer) quanto?
7. Tem alergia a alguma coisa (comida, bebidas, remédios, poeira, mofo, produtos para pele, produtos de limpeza, etc.)? Se sim, a quê? Como descobriu?
8. O(a) sr(a) usa bebidas alcoólicas? Se sim, qual quantidade e quantas vezes por semana?
9. O(a) sr(a) fuma cigarro, charuto, cachimbo, cigarro de palha? Se sim, qual quantidade por dia e há quanto tempo fuma?
10. O(a) sr(a) bebe café, chás (quais), refrigerante (quais), come chocolate ou alimentos que o contêm?
11. O(a) sr(a) tem problemas no coração? Nos rins? No fígado? No estômago? É diabético(a)? Se sim, como sabe? Há quanto tempo tem este(s) problema(s)? Já foi internado por causa disso? Explique.

Satisfação em relação a qualidade da farmacoterapia

Usando a escala visual, aponte o número ou a Figura que mais se encaixa na resposta às seguintes perguntas:

1. O que o(a) sr(a) acha sobre a sua saúde de modo geral?
2. Como O(a) sr(a) classificaria sua qualidade de vida?
3. O que o(a) sr(a) acha sobre o medicamento amitriptilina? Porquê? Com o uso deste medicamento, o(a) sr(a) considera que sua saúde melhorou? Porquê? Explique.
4. Como o(a) sr(a) classificaria a qualidade do atendimento do centro de saúde? Porquê?
5. Como o(a) sr(a) classificaria a qualidade do atendimento médico? Porquê?
6. Como o(a) sr(a) classificaria o tempo de consulta médica na unidade de saúde?
7. O médico lhe explica ou informa sobre as reações adversas (efeitos) da amitriptilina?
8. O(a) farmacêutico (a) lhe explica ou informa sobre as reações adversas (efeitos) da amitriptilina?

ANEXO G – QUESTIONÁRIO DE OBTENÇÃO DO PERFIL MÉDICO

1. Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino
2. Idade: ☐ 20-30; ☐ 31-40; ☐ 41-50; ☐ 51-60; ☐ mais de 60 anos
3. Qual sua especialidade:
4. Qual universidade e em que ano se formou?
5. Há quantos anos clínica na mesma especialidade?

☐ menos de 1 ano	☐ de 1 a 3 anos
☐ de 3 a 6 anos	☐ de 6 a 8 anos
☐ de 8 a 10 anos	☐ mais de 10 anos
6. Há quantos anos trabalha no Sistema Único de Saúde (SUS)?

☐ menos de 1 ano	☐ de 1 a 3 anos
☐ de 3 a 6 anos	☐ de 6 a 8 anos
☐ de 8 a 10 anos	☐ mais de 10 anos
7. Tem pós-graduação? ☐ Não ☐ Especialização ☐ mestrado ☐ doutorado
☐ pós-doutorado
8. Qual o setor o(a) Dr(a) atua em que área e período do dia (pode haver mais de uma opção)

Setor	Área	Período
☐ Público (SUS)	☐ Atenção Primária ☐ Atenção Secundária ☐ Hospital	☐ Manhã ☐ Tarde ☐ Noite
☐ Cooperativa médica	☐ Atenção Primária ☐ Atenção Secundária ☐ Hospital	☐ Manhã ☐ Tarde ☐ Noite
☐ Clínica própria	☐ Atenção Primária ☐ Atenção Secundária ☐ Hospital	☐ Manhã ☐ Tarde ☐ Noite
☐ Outro:	☐ Outra:	☐ Manhã ☐ Tarde ☐ Noite
☐ Outro:	☐ Outra:	☐ Manhã ☐ Tarde ☐ Noite
☐ Outro:	☐ Outra:	☐ Manhã ☐ Tarde ☐ Noite

9. A quantos pacientes em média atende por dia?
☐ Até 10	☐ De 11 a 15	☐ De 16 a 20	☐ De 21 a 30	☐ de 31 a 40	☐ Mais de 41

10. Das afirmativas abaixo, por favor, marque um x na(s) opões que melhor reflete(m) sua opinião

a. Sobre o diagnóstico da depressão:

- ☐ Diagnosticar depressão é minha responsabilidade
☐ Tratar pacientes deprimidos é minha responsabilidade
☐ Eu posso diagnosticar depressão
☐ Eu posso tratar depressão com medicamentos
☐ Eu posso tratar depressão com terapias não medicamentosas

b. Sobre o diagnóstico de mialgias:

- ☐ Diagnosticar dor é minha responsabilidade
☐ Tratar pacientes com mialgias é minha responsabilidade
☐ Eu posso diagnosticar mialgias
☐ Eu posso tratar mialgias com medicamentos
☐ Eu posso tratar mialgias com terapias não medicamentosas

c. O que limitaria sua atuação no diagnóstico e tratamento de depressão/mialgias?

- ☐ Meu conhecimento sobre critérios diagnósticos é incompleto
☐ Meu conhecimento sobre tratamento dessas condições/enfermidades é incompleto
☐ Creio haver uma deficiência em tratamentos efetivos contra depressão
☐ Creio haver uma deficiência em tratamentos efetivos contra mialgias
☐ O tempo da consulta é pouco para anamnese adequada
☐ O tempo da consulta é pouco para que eu aconselhe ou eduque o paciente
☐ As opções terapêuticas padronizadas pela Secretaria Municipal de Saúde são limitadas
☐ Não estou autorizado(a) pela SMS a prescrever os medicamentos disponíveis na rede pública para a terapêutica dessas condições/enfermidades

d. Quanto aos pacientes, o que o(a) Dr(a) acredita limitar o tratamento medicamentoso e o seguimento da terapêutica prescrita?

- ☐ O paciente ou sua família são relutantes em aceitar o diagnóstico
☐ Outros problemas médicos do paciente são mais importantes pra ele que a depressão/mialgias
☐ Paciente tem relutância em tomar os antidepressivos

- ☐ Paciente tem preocupações sobre reações adversas
- ☐ Paciente tem relutância em consultar um profissional da saúde mental
- ☐ outros limitantes: _____

e. Qual a frequência aproximada (em %) de pacientes que consultam com o Dr?

Com depressão:

Com mialgias:

f. Qual a frequência aproximada que o(a) Dr(a) prescreve antidepressivos tricíclicos para

Depressão:

Mialgias:

Qual opção terapêutica mais prescrita:

Qual opção terapêutica mais prescrita:

g. Quais seriam os fatores que influenciariam e levariam o(a) Dr(a) a prescrever amitriptilina?

☐ Continuação de prescrição anterior

☐ Perda de prescrição

Pela indicação:

☐ tratamento de depressão

☐ Manejo de mialgias/dor

☐ Manejo de problemas psiquiátricos inespecíficos

☐ Manejo de problemas reumatológicos inespecíficos

☐ Manejo de Insônia

☐ Manejo de Doenças somáticas

☐ Baixo risco de abuso

☐ Solicitação/pressão/expectativas dos pacientes

☐ Manutenção da relação médico/paciente

☐ Limitação de tempo para diagnóstico mais específico

☐ Disponibilidade de antidepressivos na rede

☐ Relação risco/benefício/custo quando comparado com outras opções terapêuticas

☐ Outros motivos: _____

11. O termo reações adversas segundo seu entendimento, está relacionado com (uma ou mais opções) ☐ Efeitos colaterais

☐ Efeitos tóxicos

☐ Reações de hipersensibilidade

☐ Reações idiossincráticas

☐ Exame laboratorial alterado

☐ Overdose

☐ Ineficácia

☐ Efeitos inesperados

☐ Nenhuma das anteriores

☐ Outras reações: (citar)

12. Quando o(a) Dr(a) faz a anamnese clínica, lembra-se de questionar o paciente sobre o uso anterior de medicamentos? ☐ sim

☐ não

Se sim, Porquê:

13. Os pacientes normalmente se queixam sobre reações adversas? ☐ Muitos ☐ alguns ☐ nenhum.

14. Com que frequência o(a) Dr(a) pesquisa, na anamnese, o uso de outros medicamentos para verificar reações adversas:

☐ Todos os pacientes são questionados

☐ Alguns pacientes específicos, porque têm determinada condição/enfermidade (qual)

☐ Alguns pacientes específicos porque usam determinados medicamentos (tipo quais, citar)

☐ Nenhum paciente, porque nunca me lembro de questionar

☐ Nenhum paciente pois acho que não seja relevante

☐ Pacientes que _____

15. O(a) Dr(a) conhece o perfil de reações adversas e interações dos antidepressivos?

☐ Sim, sei todas as reações adversas

☐ sei somente as mais frequentes

☐ sei somente as de maior gravidade

☐ não conheço bem o perfil de reações adversas/interações dos medicamentos

16. O(a) Dr(a) sabe manejar as reações adversas e interações dos antidepressivos?

☐ Sim, sei manejar todas reações/interações

☐ somente as de maior gravidade

☐ somente as de maior frequência

☐ não sei

17. O(a) Dr(a) informa ao(s) paciente(s) as reações adversas dos medicamentos que prescreve?

☐ não, nunca

☐ as mais comuns

☐ as mais graves

☐ as mais incômodas

☐ outros motivos: _____

Se não, porquê?

- ☐ não conheço bem o rol das reações adversas
- ☐ tenho medo de causar baixa adesão a terapêutica pelo paciente
- ☐ me esqueço
- ☐ não há tempo suficiente
- ☐ outros motivos: _____

18. O(a) Dr(a) tem ou já teve dúvida sobre reações adversas/interações? ☐ Sim ☐ não

Se sim, a qual fonte de informação recorre(u) (uma ou mais opções) ☐ Nenhuma

- ☐ Livros farmacologia (citar)
- ☐ Centro de informação sobre medicamentos (citar)
- ☐ Canal médico (TV)
- ☐ Colegas
- ☐ DEF
- ☐ PDR
- ☐ Panfletos de laboratórios
 - ☐ Memento terapêutico
 - ☐ Revistas científicas (citar)
 - ☐ Congressos
 - ☐ Palestras
 - ☐ Discussão de casos clínicos
 - ☐ Professor
 - ☐ Sites específicos da Internet (citar)
 - ☐ Sites de busca geral (tipo yahoo, altavista, cadê, etc)

19. Na sua opinião, qual a frequência (em %) de pacientes que vivenciam reações adversas na prática diária? _____

20. A melhor forma de educação continuada sobre medicamentos e reações adversas para a sua prática diária seria:

- ☐ Seminários em grupo (equipe de farmácia e terapêutica – farmacêuticos, médicos, enfermeiras)
- ☐ Seminários em grupo (médicos)
- ☐ Visita de representantes de laboratório
- ☐ Palestras de farmacêuticos
- ☐ Correspondência direta de artigos/estudos por email/internet
- ☐ Correspondência direta artigos/ estudos por correios
- ☐ Material disponibilizado para a unidade de saúde onde trabalho
- ☐ Outra forma: _____

21. Gostaria de emitir alguma opinião a respeito especificamente do medicamento amitriptilina?

22. Caso seja de seu interesse receber artigos de educação continuada sobre medicamentos e reações adversas, favor escrever seu email e/ ou endereço postal para correspondência:

23. Assinatura do participante e data

Dr.: _____

ANEXO H – ESCLARECIMENTOS AOS MÉDICOS DOS TERMOS DA PESQUISA

Ribeirão Preto, ____ de _____ de 2003

Prezado(a) Doutor(a):

O(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa *Farmacovigilância e avaliação do impacto de intervenção farmacêutica*.

Esta pesquisa, que foi aprovada pela Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto e por um Comitê de Ética em Pesquisa (FMRP/USP), faz parte de minha tese de doutoramento em Ciências Farmacêuticas e tem como meta principal, conhecer e discutir o perfil da utilização de alguns medicamentos na rede pública, seus determinantes e conseqüências.

A primeira parte desta pesquisa, o perfil das reações adversas vivenciado por pacientes que utilizam amitriptilina já foi realizado. O material obtido será avaliado e a partir da análise, os resultados serão em breve disponibilizados para seu conhecimento.

Assim, como parte importante do trabalho e para o melhor entendimento do problema, gostaríamos de conhecer alguns detalhes específicos de seu perfil de formação acadêmica e atuação profissional, além de seu conhecimento sobre reações adversas e tratamento da depressão e de mialgias.

Desta forma e com estes dados, além de estabelecer as melhores estratégias de informação para os profissionais de saúde, poderemos propor à Secretaria Municipal de Saúde, com base em dados concretos, alternativas com respeito a melhores opções terapêuticas para o tratamento e manejo de depressão e/ou mialgias.

Fundamental esclarecer que, em nenhum momento desse estudo, as pessoas que estarão trabalhando com seu material saberão que ele é seu, ou seja, está garantido o sigilo de seus dados confidenciais. Necessário também se faz enfatizar que sua participação ou não neste estudo não terá nenhuma implicação negativa trabalhista.

Porém, sua participação é essencial, pois é através deste tipo de pesquisa que esperamos poder aumentar o nosso conhecimento, por exemplo, sobre as reações que mais ocorrem com o uso de determinados medicamentos e como podemos fazer com que diminua em quantidade e severidade, fazendo com que o uso de medicamentos seja mais seguro e adequado, com maior benefício para quem recebe medicamentos e para o sistema de saúde como um todo.

A vantagem para o(a) Dr.(a) é que, participando deste estudo, receberá informações científicas de profissionais da área de saúde, sem nenhum ônus, atualizadas e que o(a) capacitará ainda mais na sua prática cotidiana.

Caso queira se informar de mais detalhes sobre a pesquisa, sinta-se à vontade para esclarecê-las com Prof.a Elza Conceição de Oliveira Sebastião (elzacos@fcrp.usp.br) ou (0**31) 9974.4008.

Se estiver de acordo em participar da pesquisa, por favor, responda ao questionário em anexo e o entregue (lacrado) no serviço de farmácia da sua unidade de saúde.

Agradeço a participação e, respeitosamente, me despeço.

Prof.a Elza Conceição de Oliveira Sebastião
Prof.a da Escola de Farmácia – UFOP
Doutoranda da FCFRP/USP

ANEXO I – APOSTILA FORNECIDA AOS PRESCRITORES

AMITRIPTILINA

Monografia para sua utilização racional

Elza Conceição de Oliveira Sebastião (PG)^{1,2}
Irene Rosemir Pelá (PQ)¹

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, FCFRP/USP;
²Escola de Farmácia, EF/UFOP

Ribeirão Preto, 2003

ÍNDICE

1. Categoria	144
2. Indicações.....	144
3. Precauções antes de usar o medicamento.....	144
3.1 Sensibilidade cruzada ou problemas relacionados.....	144
3.2 Gravidez	144
3.3 Aleitamento materno	4
3.4 Pediatria.....	145
3.5 Geriatria.....	145
3.6 Odontologia.....	145
3.7 Condições clínicas de risco.....	5
4. Posologia	146
5. Monitoração do paciente	147
6. Interações medicamentosas	147
7. Reações adversas.....	151
7.1 Necessitam de atenção médica	151
7.2 Necessitam de atenção médica apenas se continuam ou incomodam.....	151
7.3 Sintomas de superdosagem aguda	152
7.4 Sintomas de síndrome de abstinência	152
8. Manejo das principais reações adversas, segundo sugestões dos médicos do SMS/RP e da literatura*	152
8.1 Estratégias sugeridas para melhorar a segurança no uso da AMT.....	155
9. Mecanismo de ação	155
10. Farmacocinética	1566
11. Referências bibliográficas utilizadas.....	156

APRESENTAÇÃO

Prezado(a) doutor(a),

Conforme informado em material anterior, apresentamos o Guia anexo “Amitriptilina”, como resultado de uma compilação de artigos científicos e de sugestões dadas sobre manejo de reações adversas do referido medicamento

Sabe-se que nenhum medicamento está livre de produzir efeitos indesejados. Assim, os médicos necessitam estar precavidos sobre as possíveis reações adversas e saberem precisamente como sobre agir caso estas ocorram.

As reações adversas constituem um problema comum na clínica médica e são diagnosticadas dentro de grupos clínicos à partir de relação temporal positiva com o uso do medicamento. A maioria delas é dose-dependente e são resolvidas ou minimizadas quando a dose é reduzida. Porém, as RAM dose-independentes (como alergias e idiossincrasias) não mostram uma relação tão óbvia dose-resposta, mas resolvem normalmente quando o medicamento é descontinuado. Deste modo, a monitoração dos pacientes, com espaço adequado para o questionamento e relato dos pacientes sobre o andamento de sua saúde e possíveis reações adversas é importante para monitoração da segurança do uso do medicamento, mas também para a manutenção da sua qualidade de vida e garantia de que o tratamento estará sendo continuado (Pirmohamed et al, 1998).

Algumas características dos próprios pacientes podem ser determinantes na escolha ou não de determinados medicamentos, como por exemplo, a idade. Vários estudos apontam que pacientes acima de 65 anos experienciam mais RAM preveníveis que os de faixas etárias mais baixas (Thomas & Brennan, 2000).

Especialmente tratando-se dos antidepressivos tricíclicos - ADT, uma meta-análise sobre RAM *versus* dose utilizada mostrou que doses mais baixas de ADT, embora não sejam tão efetivas quanto as mais elevadas (mas se mostraram mais eficazes que placebo), resultam em menor abandono da terapêutica devido a RAM (Furukawa et al, 2002).

Reações adversas podem ser previsíveis ou imprevisíveis, dependendo do nível de conhecimento sobre sua farmacologia. Deste modo,

quanto mais estudado um medicamento, maior o perfil das RAM conhecidas. Se são conhecidas, podem ser evitadas ou manejadas quando da sua ocorrência. Neste caso, elas se tornariam preveníveis.

A preventabilidade de uma RAM e sua capacidade de ser evitável, está ligada às condições clínicas dos pacientes, dose, rota e frequência de administração segundo peso, idade e condição de saúde do mesmo, monitoração requerida através de testes laboratoriais frequentes para avaliação quantitativa do medicamento (concentração plasmática tóxica) ou de alterações de alguma função orgânica, história prévia de alergia ou intolerância ao medicamento, envolvimento de interações medicamentosas, e mesmo baixa adesão terapêutica do paciente (Pearson et al, 1994; Cullen et al, 2000; Gandhi et al, 2003; Gurwitz et al, 2003).

Deste modo, o presente trabalho tem como meta informar e servir de base de dados confiável para o(a) Dr(a), para que reações adversas possam ser evitadas ou tenha sua ocorrência e sua severidade diminuídas quando usadas por novos pacientes.

Não pretendemos com isso, condenar a AMT, induzindo a exclusão desta de seu rol de opções terapêuticas, mas somente fornecer dados para que este medicamento seja melhor utilizado.

Os objetivos são dar ao (à) Dr(a), as principais informações sobre a amitriptilina, de forma direta e científica sobre os seguintes tópicos:

- principais reações adversas e interações medicamentosas
- contra-indicações e condições clínicas de risco dos pacientes para avaliação do risco-benefício de seu uso
- precauções manejo das principais RAM quando ocorrerem, de forma não medicamentosa ou sugestão de manejo da própria AMT
- farmacodinâmica e farmacocinética

Além disso, anexamos um artigo científico sobre a abordagem do paciente para o diagnóstico de uma reação adversa.

Todo o material utilizado nesta compilação está relacionado ao final do Guia, tendo sido cuidadosamente selecionado como fonte de informação.

Os originais dos artigos poderão ser disponibilizados, mediante manifesto explícito do(a) Dr(a), via correio eletrônico. Para tanto, basta enviar email para elzacos@hotmail.com.

Com este material elaborado, esperamos estar contribuindo para a melhoria tanto das condições de trabalho dos médicos quanto do uso do medicamento em questão e a conseqüente qualidade de vida dos pacientes que necessitam utilizar a amitriptilina.

Ou seja, esperamos que este guia lhe seja útil.

AMITRIPTILINA

1. CATEGORIA

Antidepressivo, anti-enurético, antineurálgico, agente anti-úlceras e antibulímico.

2. INDICAÇÕES

Tratamento da depressão mental para alívio dos sintomas dos episódios depressivos principais, desordem bipolar do tipo depressivo, distímia e depressões atípicas. Também está indicado em algumas condições associadas ou acompanhadas por depressão como alcoolismo, doenças orgânicas como convulsões ou doença de Parkinson e agitação ou ansiedade.

Tratamento temporário adjunto de enurese noturna em crianças acima de 6 anos de idade, após causas orgânicas possíveis terem sido descartadas por exames apropriados.

Manejo da dor neurogênica crônica severa em pacientes com humor normal ou deprimido, como câncer, enxaqueca e dor facial atípica, neuralgia pós-herpética, neuropatia pos-traumática e neuropatias periféricas diabéticas ou outras.

Embora a amitriptilina e alguns outros ADT possam ser usados no manejo/alívio da dor noturna causada por úlcera péptica, seu uso está largamente suplantado por antagonistas dos receptores histamínicos H2, omeprazol, lansoprazol e sucralfato.

A amitriptilina também tem se mostrado eficaz no controle dos sintomas da bulimia nervosa.

3. PRECAUÇÕES ANTES DE USAR O MEDICAMENTO

Para uma boa escolha de qualquer medicação, o risco de utilizá-lo deve ser contra-balanceado com seus benefícios. Para os ADT em geral, o seguinte deve ser considerado:

3.1 Sensibilidade cruzada ou problemas relacionados

Pacientes que são sensíveis a um ADT específico podem ser sensíveis à AMT e possivelmente à outros medicamentos como a carbamazepina, maprotilina e trazodona. História de outras alergias também deve ser pesquisada.

3.2 Gravidez

Não foram feitos ainda estudos em mulheres grávidas. Contudo, existem relatos de recém-nascidos com espasmos musculares e problemas cardíacos, respiratórios e urinários quando suas mães usaram ADT imediatamente antes do parto. Estudos em animais já mostraram que AMT pode provocar efeitos teratogênicos quando usada em doses muitas vezes acima da humana.

3.3 Aleitamento materno

ADT foram encontrados em pequenas quantidades no leite materno na razão aproximada de 0,4:1,5 leite/plasma.

3.4 Pediatria

Embora os ADT sejam geralmente não recomendados para uso em crianças abaixo de 12 anos, a AMT é utilizada em crianças acima de 6 anos com depressão maior, contudo, a eficácia não está definitivamente determinada. Em crianças cima de 6 anos a AMT é utilizada para manejo da enurese noturna.

As crianças são especialmente mais sensíveis aos efeitos deste medicamento, o que pode aumentar a chance de RAM durante o tratamento. Contudo, as RAM desaparecem com o uso continuado em crianças utilizando este medicamento com o propósito de enurese noturna. As RAM mais comuns em pediatria são nervosismo, problemas para dormir, cansaço, e desconforto gástrico moderado. Se os efeitos persistem ou são incômodos, o médico deverá reavaliar o uso.

3.5 Geriatria

Por causa da lentificação das taxas de metabolização e excreção e/ou maior quantidade de tecido adiposo nos pacientes idosos, estes pacientes normalmente requerem doses mais baixas e aumento gradual das doses para evitar toxicidade. Os idosos também apresentam aumento na sensibilidade aos efeitos anticolinérgicos, como retenção urinária (especialmente em homens idosos com hipertrofia prostática), delírio anticolinérgico e efeito sedativos e hipotensivos aumentados. Ansiedade aumentada pode resultar destas RAM, possivelmente levando a aumento desnecessário de doses. Se doença cardiovascular está presente, aumentam o risco de efeitos de condução, arritmias, taquicardia, convulsões, insuficiência cardíaca congestiva ou infarto do miocárdio.

3.6 Odontologia

Os efeitos anticolinérgicos periféricos da AMT podem inibir ou diminuir a secreção salivar, especialmente em pacientes idosos ou de meia-idade, o que contribui para o desenvolvimento de cáries e doenças periodontais, candidíase oral ou mesmo desconforto.

A discrasia sangüínea causada por AMT, embora rara, pode resultar em aumento da incidência de infecções microbianas, atraso em recuperação e hemorragia gengival. Se ocorre agranulocitose, leucopenia ou trombocitopenia, revisão odontológica periódica deve ser feita até que a contagem sanguínea seja restabelecida. Orientações gerais apropriadas sobre higiene bucal, incluindo escovação, uso de fio-dental e uso de palitos de dentes devem ser dadas aos pacientes em uso de AMT.

3.7 Condições clínicas de risco

a) É contra-indicada sua prescrição durante o período imediato de recuperação ao infarto do miocárdio.

b) Deverá ser avaliada a relação risco-benefício na presença de:

- desordem bipolar (virada para fase hipomaníaca ou maníaca pode ser acelerada e ciclo rápido reversível entre mania e depressão pode ser induzido em alguns pacientes. A AMT deve ser descontinuada e o Lítio considerado para uma remissão sustentada)
- esquizofrenia (psicose pode ser ativada)
- crises convulsivas (limiar convulsivo pode ser diminuído)
- doenças sanguíneas ou distúrbios hematólogicos (podem ser agravados)
- hipertireoidismo (risco de cardiotoxicidade)
- glaucoma de ângulo fechado e pressão intra-ocular elevada (podem ser agravados)

- alcoolismo ativo ou tratado (depressão no SNC pode ser potencializada)
- disfunção hepática (metabolismo da AMT pode ser alterado)
- disfunção no trato gastrointestinal (risco de íleo paralítico)
- doenças cardiovasculares especialmente em crianças e idosos (aumentado o risco de reações como arritmias, bloqueio cardíaco, ICC, infarto do miocárdio ou AVC)
- asma (pode ser agravado)
- disfunção renal (excreção pode ser alterada)
- retenção urinária (pode ser agravada)
- doenças genito-urinárias (podem ser mascaradas)
- hiperplasia prostática (risco aumentado de retenção urinária)
- sensibilidade conhecida a ADT, à carbamazepina, maprotilina ou trazodona (risco de sensibilidade cruzada)

4. POSOLOGIA

A dosagem deve ser individualizada para cada paciente. Embora com a dose inicial se possa produzir uma ação sedante, são necessárias de 1 a 6 semanas de tratamento para se obter a resposta antidepressiva desejada. No tratamento de manutenção, a dose diária pode ser reduzida para, em geral, 1 só dose ao deitar, durante 6 meses a 1 ano. Em pacientes de idade avançada, adolescentes ou pacientes com doença cardiovascular é preferível fracionar a dose.

- Dose usual para adultos: oral, inicialmente 25mg, 2 a 4 vezes ao dia, ajustando gradualmente a dosagem. Dose máxima em pacientes ambulatoriais: até 150mg/dia. Hospitalizados: até 300mg/dia.
- Em adolescentes, inicialmente 10mg, 3 vezes ao dia e 20mg ao deitar, ajustando gradualmente a dose, até um máximo de 100mg/dia.
- Crianças, de 6 a 12 anos: 10 a 30 mg/dia
- Doses geriátricas usuais: inicialmente 25mg ao deitar, ajustando gradualmente a dose até um máximo de 10mg 3 vezes ao dia e 20mg ao deitar, respeitando o limite de 100mg/dia.

É preferível que a dose seja distribuída ao longo do dia sendo a maior parte concentrada a noite, por exemplo: 1/4 da dose pela manhã, 1/4 a tarde e 1/2 a noite, assim os efeitos colaterais deverão incomodar menos pois se manifestarão com mais intensidade enquanto o paciente estiver dormindo. Para abrandar os efeitos colaterais a dose deve ser elevada lentamente e ao fim do tratamento retirada lentamente também, com alguns dias de intervalo entre uma e outra redução. Em geral o médico retira aproximadamente 20% da dose a cada redução.

5. MONITORAÇÃO DO PACIENTE

Para uma segura utilização da AMT, os seguintes testes de monitoração deveriam ser solicitados com frequência:

- contagem de células sangüíneas (normalmente para pacientes em uso por período extenso e naqueles que apresentarem dor de garganta e/ou febre)
- aferição da pressão arterial e frequência cardíaca, testes de glaucoma, determinações da função hepática e da função renal (necessários a intervalos regulares durante a terapia para detectar desenvolvimento de RAM que podem não ser evidentes para o paciente)
- monitoração da função cardíaca (ECG pode ser necessário para os idosos, crianças e pacientes com doenças cardíacas prévias, ou pacientes que utilizam antiarrítmicos (quinidina, procainamida ou disopiramida) antes do início da AMT para referência.
- Supervisão cuidadosa de pacientes com tendência suicida (como medida de proteção)
- Exames dentais (recomendados ao menos semestralmente)
- Determinações plasmáticas da AMT (recomendada para os pacientes que não respondem ao tratamento, quando há aumento das RAM, para pacientes de risco, quando há dúvida na adesão terapêutica do paciente ou como medida de maximização da resposta. A amostra deve ser coletada imediatamente antes da 1ª dose matinal ou no mínimo, 8 horas após a dose)

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Importante salientar que o uso concomitante de outros medicamentos com os ADT podem exacerbar as reações adversas já esperadas ou atuar como sinergistas ou antagonistas dos efeitos clínicos. Assim, as principais interações medicamentosas dos antidepressivos tricíclicos (ADT) e inclusive da amitriptilina (AMT) são:

Medicamentos	Mecanismo da interação / manejo
Adrenocorticóides, glicocorticóides (Dexametasona, Betametasona, Beclometasona, Metilprednisolona)	Os ADT não aliviam e podem exacerbar a depressão mental induzida pelos adrenocorticóides.
Álcool ou outras medicações que produzem depressão do CNS* (ácido valpróico, álcool, amitriptilina, atenolol, benzodiazepínicos, biperideno, buclizina, carbamazepina, carisoprodol, clonidina, clordiazepóxido, clormezanona, clorpromazina, codeína, dexclorfeniramina, dimenidrato, divalproato, escopolamina, fenitoína, fenobarbital, fluoxetina, gabapentina, haloperidol, metildopa, nalbufina, olanzapina, orfenadrina, paroxetina, periciazina, prometazina, propranolol, risperidona, sertralina, tioridazina, timolol, tramadol, clormezanona, tizanidina.	O uso simultâneo com ADT pode resultar em séria potencialização da depressão do CNS, depressão respiratória, e efeitos hipotensivos; cautela é recomendada, e a dose de um ou de ambos agentes deveria ser reduzida. Além disso, os ADT podem aumentar os efeitos do álcool, especialmente durante os primeiros dias de tratamento; em pacientes que usam álcool excessivamente, os ADT podem aumentar o perigo inerente de qualquer tentativa de suicídio.

Medicamentos	Mecanismo da interação / manejo
Amantadina ou anticolinérgicos ou outras medicações com atividade anticolinérgica ou antidiscinéticos ou antihistamínicos (AMT, beladona, biperideno, buclizina, carbamazepina, dexclorfeniramina, digoxina, dimenitrado, escopolamina, ipatrópio, orfenadrina, prometazina, clorpromazina, periciazina, tioridazina).	O uso simultâneo com ADT pode intensificar os efeitos anticolinérgicos, especialmente os de confusão mental, alucinações e pesadelos, por causa das atividades anticolinérgicas secundárias destes. O uso simultâneo pode potencializar os efeitos depressores sobre o SNC dos antihistamínicos ou dos ADT. O uso simultâneo com ADT pode bloquear a metabolização da atropina e de compostos relacionados, e assim sendo, os pacientes devem ser aconselhados a informar o mais rapidamente possível sobre o aparecimento de problemas gastrointestinais, pois pode ocorrer íleo paralítico com o tratamento simultâneo.
Anticoagulantes derivados da cumarina ou da indandiona	O uso simultâneo com ADT, especialmente da amitriptilina ou da nortriptilina, pode aumentar a atividade anticoagulante, possivelmente mediante a inibição do metabolismo enzimático do anticoagulante.
Anticonvulsivantes (Fenitoina, gabapentina, ácido valproico, divalproato)	Os ADT podem potencializar a depressão do SNC, diminuir o limiar das crises convulsivas quando tomado em doses elevadas, e diminuir os efeitos da medicação anticonvulsivante; pode haver a necessidade de um ajuste da dose do anticonvulsivante para o controle das crises convulsivas. A monitorização das concentrações séricas de ambos medicamentos pode ser necessária para detectar a possível interação.
Agentes antihipertensivos (Clonidina*, reserpina, α metildopa e guanetidina diuréticos: clortalidona, hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona)	Pode haver a reversão dos efeitos hipotensivos da clonidina*, reserpina, α metildopa e guanetidina com o uso simultâneo. O uso simultâneo de antidepressivos tricíclicos com clonidina pode provocar potencialização dos efeitos depressivos sobre o snc. Com diuréticos há aumento do risco de hipotensão postural.
Agentes antitireóideos*	O uso simultâneo com antidepressivos tricíclicos pode aumentar o risco de agranulocitose.
Com hormônios tireóideos* (Levotiroxina)	O uso simultâneo com ADT pode aumentar os efeitos tóxicos e terapêuticos de ambos medicamentos, possivelmente devido ao aumento da sensibilidade dos receptores às catecolaminas. Os efeitos tóxicos incluem arritmias cardíacas e estimulação do SNC.
Barbitúricos (fenobarbital) ou carbamazepina	Concentrações plasmáticas e efeitos terapêuticos dos ADT podem ser reduzidos durante o uso simultâneo com barbitúricos, especialmente fenobarbital, ou carbamazepina, devido ao aumento do metabolismo resultante da indução das enzimas microssomais hepáticas.

Medicamentos	Mecanismo da interação / manejo
Bupropiona, clozapina, ciclobenzaprina, haloperidol, loxapina, maprotilina, molindona, fenotiazinas (acetofenazina, clorpromazina, flufenazina, mesoridazina, metotrimeprazina, periciazina, perfenazina, pipotiazina, proclorperazina, promazina, tiopropazato, tioproperazina, tioridazina, trifluoperazina, trifluopromazina)* ou tioxantinas (Aminofilina, Cafeína, proveniente de medicamentos ou de alimentos, acebrofilina):	Os efeitos sedativos e anticolinérgicos tanto destas medicações quanto dos ADT podem ser prolongados e intensificados; estas medicações podem aumentar o risco de ataques epiléticos por diminuição do limiar convulsivo e deveriam ser acrescentadas ou retiradas com cautela. Depressões psicóticas respondem bem à combinação de adte agentes antipsicóticos, mas ambas medicações devem ser inicialmente administradas em doses mais baixas e aumentadas apenas quando clinicamente indicado. O uso simultâneo de fenotiazinas pode aumentar as concentrações séricas dos ADT, devido à inibição do metabolismo; reciprocamente, os tricíclicos podem inibir o metabolismo da fenotiazina; também o risco de síndrome neuroléptica maligna pode ser aumentado.
Cimetidina*	A cimetidina pode inibir o metabolismo dos ADT e aumentar suas concentrações plasmáticas, provocando toxicidade; pode ser necessário diminuir a dose dos tricíclicos em 20 a 30% quando a cimetidina é usada simultaneamente; o paciente deve ser cuidadosamente observado para sedação, efeitos anticolinérgicos, e hipotensão ortostática.
Cocaína	O uso simultâneo com ADT pode aumentar o risco de arritmias cardíacas; se o uso da cocaína é necessário em pacientes recebendo tricíclicos, recomenda-se que a cocaína seja administrada com cuidado, em dose reduzida, e junto à monitoração eletrocardiográfica.
Contraceptivos orais ou medicação respositora hormonal contendo estrógeno	Possivelmente os pacientes que usam cronicamente este hormônio e concomitantemente aos ADT podem Ter um aumento na biodisponibilidade dos tricíclicos, levando a toxicidade, obscurecendo os efeitos terapêuticos e piorando a depressão; pode ser dose-dependente e ajustes na dosagem do tricíclico podem ser necessárias.
Dissulfiram ou etoclorvinol	O uso simultâneo com ADT, especialmente a AMT, pode resultar em delírio transitório. Também, os efeitos antidepressivos sobre o SNC podem ser aumentados quando o etoclorvinol é usado simultaneamente com ADT
Terapia eletroconvulsiva	Embora a terapia eletroconvulsiva possa ser usada junto com ADT, deve-se ter cautela pois os riscos podem estar aumentados
Outros medicamentos que causam reação extrapiramidal* (amoxapina, droperidol, haloperidol, loxapina, metoclopramida, metirosina, molindona, paroxetina, fenotiazinas, pimozida, alcalóides da rawolfia, risperidona, tacrina, tioxantenos)	O uso simultâneo com amoxapina e possivelmente com outros tricíclicos pode aumentar a gravidade e frequência de efeitos extrapiramidais.

Medicamentos	Mecanismo da interação / manejo
Fluoxetina e outros inibidores da recaptação da serotonina (paroxetina)	O uso simultâneo com tricíclicos tem produzido aumento de suas concentrações plasmáticas, possivelmente devido à inibição de seu metabolismo. Alguns clínicos recomendam a redução da dose dos adt em cerca de 50% se usado junto com a fluoxetina.
Metilfenidato	Concentrações séricas de ADT podem ser aumentadas devido à inibição do metabolismo quando o metilfenidato é usado simultaneamente. Também, o uso simultâneo pode antagonizar os efeitos do metilfenidato
Metrizamida*	A administração de metrizamida intratecal pode diminuir o limiar das crises convulsivas e aumentar o risco de tais crises em pacientes submetidos ao tratamento com ADT sendo recomendado suspender os tricíclicos durante pelo menos 48 horas antes e 24 horas depois de realizar uma mielografia.
Inibidores da monoamino-oxidase* (IMAO); incluindo furazolidona, procarbazina e selegilina:	O uso simultâneo com ADT tem resultado em aumento da incidência de episódios hiperpiréticos, convulsões graves, crises hipertensivas e morte; entretanto, estudos recentes têm mostrado que alguns ADT com IMAO podem ser usados simultaneamente para depressão refratária com nenhum efeito adverso se ambas medicações são iniciadas simultaneamente em doses mais baixas que as usuais, e aumentando-se gradualmente as doses, ou se o IMAO é gradualmente acrescentado ao tricíclico, também em baixas doses; o ADT não deveria ser acrescentado a um regime pré-existente de IMAO; os ADT mais comumente usados nesta terapia combinada são a amitriptilina, a doxepina, e a trimipramina. A imipramina, a desipramina, a nortriptilina, protriptilina, e clomipramina não são recomendadas para uso em tal regime por causa da potencial estimulação excessiva.
Nafazolina oftálmica, ou oximetazolina nasal ou oftálmica ou fenilefrina nasal ou oftálmica ou xilometazolina nasal	Se ocorrer absorção sistêmica significativa, o uso simultâneo com ADT pode potencializar efeitos pressores desses medicamentos.
Pimozida	O uso simultâneo com ADT pode potencializar arritmias cardíacas, que são visualizadas no ECG como prolongamento do intervalo QT.
Probucol	A prolongação aditiva do intervalo QT pode aumentar o risco de taquicardia ventricular.

Medicamentos	Mecanismo da interação / manejo
Simpatomiméticos* (dobutamina, dopamina, efedrina, epinefrina, isoproterenol, mefentermina, metaraminol, metoxamina, norepinefrina, feniefrina)	O uso simultâneo com os ADT pode potencializar os efeitos cardiovasculares, provocando provavelmente arritmias, taquicardia ou hipertensão grave ou hiperpirexia; a fentolamina pode controlar a reação adversa. A absorção sistêmica significativa de epinefrina oftálmica pode também potencializar os efeitos cardiovasculares. Também, deve ser evitado o uso de anestésicos locais com vasoconstritores ou utilizar uma quantidade mínima de vasoconstritor. O uso simultâneo com ADT pode diminuir o efeito pressor da efedrina e mefentermina.
Tabagismo	O uso de cigarros pode diminuir as concentrações plasmáticas dos ADT, devido a possível aumento no metabolismo
Ritonavir	O uso simultâneo pode aumentar as concentrações plasmáticas dos ADT, levando a efeitos adversos.

7. REAÇÕES ADVERSAS

A AMT é potente anticolinérgico e por esta característica seus efeitos colaterais são, na maioria, explicados. Enquanto os efeitos terapêuticos exigem um período de latência, o mesmo não acontece com os efeitos colaterais. Estes aparecem imediatamente após a ingestão da AMT e são responsáveis pelo grande número de pacientes que abandonam o tratamento antes dos resultados desejados. Daí a importância do acompanhamento do paciente e manejo das RAM.

As reações adversas relacionadas pela literatura imputadas aos antidepressivos tricíclicos, especificamente amitriptilina são as seguintes:

7.1 Necessitam de atenção médica

Incidência menos frequente: Efeitos anticolinérgicos (delírio ou alucinações, obstipação intestinal, retenção urinária, dificuldades na acomodação visual, ressecamento ocular, nasal); batimentos cardíacos rápidos, lentos ou irregulares; tremores musculares finos, especialmente nos braços, mãos, cabeça e língua; hipotensão ortostática; nervosismo ou inquietação; síndrome de parkinson (dificuldade na fala ou para engolir, perda do controle do equilíbrio, andar cambaleante, movimentos mais lentos, tremores de dedos ou mãos); disfunção sexual (diminuição do desejo sexual, retardo ejaculatório, inibição do orgasmo, inchaço nos testículos);

Incidência rara: Agranulocitose ou outras discrasias sanguíneas (vermelhidão ou manchas amarronzadas na pele, dor de garganta e febre, hemorragias incomuns); reação alérgica (sensibilidade aumentada à luz solar, rashes cutâneos e coceira, inchaço de rosto e língua) ; alopecia; ansiedade; aumento das mamas em homens e mulheres; galactorrêia em mulheres; icterícia colestásica; crises convulsivas; síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético (irritabilidade, fraqueza, tensão muscular); inchaço testicular; tinido/zumbido; sangramento gengival.

7.2 Necessitam de atenção médica apenas se continuam ou incomodam

Incidência mais freqüente: Tonteira; sonolência; sialose; paladar desagradável, dor de cabeça; aumento do apetite (especialmente por doces); náusea, cansaço ou fraqueza moderados; ganho de peso.

Incidência menos freqüente: Diarréia; transpiração excessiva; palpitações/queimação; problemas para dormir; vômito.

7.3 Sintomas de superdosagem aguda

Confusão mental; convulsões; distúrbio de concentração; sonolência grave; aumento da pupila; batimentos cardíacos rápidos, lentos ou irregulares; febre; alucinações; inquietação e agitação; dispnéia ou problemas para respirar; cansaço ou fraqueza não habituais graves; vômitos.

Tendo em vista a grande afinidade protéica dos ADT, sua eliminação por diálise ou diurese é muito difícil. Nos casos de intoxicação está indicado o uso de anticolinesterásicos (Prostigmina IM ou EV) e medidas de sustentação geral.

7.4 Sintomas de síndrome de abstinência

Ocorrendo após a suspensão brusca da medicação, devido ao rebote colinérgico: dor de cabeça; náuseas, vômitos ou diarreia; problemas no sono, sonhos vívidos; excitação não habitual;

Ocorrendo com a suspensão gradual depois de tratamento a longo prazo: Irritabilidade; inquietação; problemas no sono, com sonhos vívidos.

8. MANEJO DAS PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS, SEGUNDO SUGESTÕES DOS MÉDICOS DO SMS/RP E DA LITERATURA*

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Sonolência
 Pesadelos/sonhos reais
 Confusão mental, esquecimento. Distúrbios da concentração
 Delírios e/ou alucinações
 Aumento do apetite
 Fraqueza cansaço moleza
 Ansiedade, Nervosismo, problemas para dormir, agitação

MANEJO NÃO MEDICAMENTOSO

*Observar a utilização de outros medicamentos que podem estar potencializando a ocorrência das RAM e retirar o desnecessário, caso possível
 *Orientação quanto a horário e local regulares para dormir (insônia= dose matinal; sonolência=dose noturna)
 *Aumento gradual da dose
 *Uso de cafeína (alimentos) caso sedação excessiva
 Dividir doses em várias tomadas diárias
 Acupuntura (auricular ou sistêmica)
 Yoga
 Psicoterapia
 Orientação dietoterápica
 Estímulo de atividades físicas e lazer
 Refeições leves
 Manter atividades diárias
 Técnicas de relaxamento e respiração

GASTRINTESTINAIS

Náusea, vômitos, irritação gástrica
Dificuldades para engolir
Constipação

MANEJO NÃO MEDICAMENTOSO

- *Dieta com alimentos fibrosos e laxantes
- *Evitar tabagismo
- *Estimular exercícios
- *Considerar redução temporária da dose ou administração com alimentos e antiácidos.
- *Esperar pelo desenvolvimento de tolerância
- *Evitar laxantes (medicamentos)

Ingerir a medicação após refeições, preferencialmente após jantar, se dose noturna única
Aumento gradual da dose
Evitar-se alimentos irritantes gástricos, ácidos

CARDIOVASCULARES

Hipotensão ortostática
Batimentos cardíacos irregulares
Aumento da pressão arterial
Diminuição da pressão arterial

MANEJO NÃO MEDICAMENTOSO

- *Observar a utilização de outros medicamentos que podem estar potencializando a ocorrência das RAM e retirar o desnecessário, caso possível
- *Orientação quanto a mudança postural
- *Selecionar bem pacientes que apresentem tais condições clínicas antes de prescrever

Controle da pressão arterial
Dieta hipossódica
Dividir doses em várias tomadas diárias
Aumento gradual da dose
Aumentar hidratação oral

ÓRGÃOS DOS SENTIDOS

Visão borrosa
Zumbido no ouvido
Boca seca, gosto ruim na boca
Dor nos olhos
Ardência e/ou coceira nos olhos

MANEJO NÃO MEDICAMENTOSO

- *Observar a utilização de outros medicamentos que podem estar potencializando a ocorrência das RAM e retirar o desnecessário, caso possível
- *Utilizar substituto de saliva em casos mais graves
- *Mascar chicletes ou usar balas, pastilhas (sem açúcar)
- *Manter boa higiene bucal
- *Considerar uso de lágrima artificial
- *Pacientes com condições clínicas de risco anteriores (glaucoma) devem ser poupados do uso da AMT e a condição tratada antes de iniciar uso da AMT

Redução da dosagem
Aumentar hidratação oral

NEURO-MUSCULARES

Dor de cabeça
Tremores musculares
Tonteira
Parestesia nas extremidades
Movimentos mais lentos
Dificuldade para falar

MANEJO NÃO MEDICAMENTOSO

- *Observar a utilização de outros medicamentos que podem estar potencializando a ocorrência das RAM e retirar o desnecessário, caso possível
- *Aumento gradual da dose inicial
- *Considerar redução da dosagem
- Fazer exercícios físicos e medidas de relaxamento muscular, Alongamentos
- Retornos ao prescritor para avaliação

ENDÓCRINAS/METABÓLICAS

Dificuldades sexuais
Ganho de peso
Aumento no tamanho das mamas

MANEJO NÃO MEDICAMENTOSO

Orientação posológica,
Aumentar atividade física e recreativa
*Orientação Dietética (redução carboidratos)
*Considerar redução da dosagem ou troca de antidepressivo

GENITO-URINÁRIAS

Dificuldade para urinar

MANEJO NÃO MEDICAMENTOSO

- *Observar a utilização de outros medicamentos que podem estar potencializando a ocorrência das RAM e retirar o desnecessário, caso possível
- *Redução da dosagem
- Aumentar hidratação oral
- Estímulos externos do reflexo da micção
- Retornos ao prescritor para avaliação

RESPIRATÓRIAS

Falta de ar

MANEJO NÃO MEDICAMENTOSO

- *Selecionar bem pacientes que apresentem tais condições clínicas antes de prescrever, pacientes com DPOC ou asma
- Redução da dosagem

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA

MANEJO NÃO MEDICAMENTOSO

- *Orientação quanto a importância da não interrupção do tratamento;
- *Redução gradual da dosagem
- Psicoterapia

8.1 Estratégias sugeridas para melhorar a segurança no uso da AMT

1. Determine a história de boa resposta terapêutica prévia pelo paciente a outros antidepressivos
2. Caso negativo de uso anterior, avaliar as características do paciente e do medicamento: considerar estado clínico prévio, perfil de RAM, conveniência por custo, preferência do paciente e risco de interação com outros medicamentos que sejam necessários para o paciente (outros tratamentos e medicamentos de uso eventual, ou automedicação)
3. Iniciar com $\frac{1}{3}$ ou $\frac{1}{2}$ da dose necessária
4. Se RAM ocorrem, avaliar a possibilidade de tolerância, considerar redução temporária da dose ou tratamento não medicamentoso adjunto
5. Se RAM inaceitáveis continuam, suspender o medicamento por 1 semana e reiniciar. Considerar interações de medicamentos como causas de RAM
6. Avaliar a resposta terapêutica após 6 semanas na dose estipulada. Se a resposta é inadequada, aumentar gradualmente a dose tanto quanto tolerado pelo paciente
7. Se a resposta do paciente é inadequada após atingida a dose máxima, considere suspender o medicamento e trocar por outro antidepressivo assim como tratamento adjunto. No caso da AMT, obter exame de nível plasmático para guiar tratamento posterior.

9. MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação mais aceito dos antidepressivos no tratamento da depressão (e possivelmente da bulimia nervosa) refere que os ADT aumentam a concentração de norepinefrina nas sinapses e/ou de serotonina no Sistema Nervoso Central. Esta teoria sugere que estes neurotransmissores são aumentados por meio da inibição de sua recaptação pela membrana neuronal pré-sináptica. A amitriptilina parece ser mais potente que os outros tricíclicos em bloquear a serotonina, embora, através de seus metabólitos, eles também tornam-se inibidores poderosos da recaptação da norepinefrina (USP, 2000; Moreno et al, 1999).

Investigações recentes têm mostrado que, após tratamento a longo-prazo com antidepressivos, mudanças na sensibilidade dos receptores pós-sinápticos beta-adrenérgicos e aumento da resposta dos sistemas adrenérgicos e serotoninérgicos ao estímulo fisiológico e do ambiente contribuem para o mecanismo de ação (Moreno et al, 1999). Os antidepressivos podem produzir a dessensibilização dos receptores alfa-2 ou beta adrenérgicos e dos autorreceptores da serotonina, equilibrando o sistema noradrenérgico, e então corrigindo a produção desregulada das monoaminas dos pacientes deprimidos. As mudanças nos receptores resultantes da administração crônica dos antidepressivos tricíclicos parecem correlacionar melhor com a ação antidepressiva do que o bloqueio da recaptação sináptica de neurotransmissores, e pode também explicar o atraso de 2 a 4 semanas na resposta terapêutica (Moreno et al, 1999; USP, 2000).

Como antineurálgico, o exato mecanismo pelo qual os ADT aliviam a dor crônica ainda permanece desconhecido. Alguns estudos apoiam a teoria de que o alívio da dor resulta da melhora da depressão. Contudo, outros estudos apontam que a dor pode ser aliviada sem mudanças significativas na depressão. A atividade analgésica pode ser causada pelas alterações nas concentrações de monoaminas no SNC, especialmente a serotonina e por efeitos diretos ou indiretos no sistema opioide endógeno e necessita atingir concentração plasmática de estado de equilíbrio, para produzir tal efeito terapêutico.

Também aparecem importantes efeitos antimuscarínicos periféricos e centrais devido a sua potente e alta afinidade de união aos receptores muscarínicos (o que explica seu uso como anti-enurético); efeitos sedantes por sua grande afinidade de união pelos receptores H1 da histamina (o que explica seu uso como agente antiúlcera) e possíveis efeitos depressores miocárdicos semelhantes aos produzidos pela quinidina.

10. FARMACOCINÉTICA

É bem e rapidamente absorvida por via oral. Metaboliza-se exclusivamente no fígado, por efeito de primeira passagem, e seu metabólito ativo é a nortriptilina. A união a proteínas é elevada no plasma e em tecidos (>90%). A eliminação é principalmente renal, durante vários dias, e não é dializável por sua alta união às proteínas. Sua meia-vida é de 9 a 36 horas. É um dos antidepressivos tricíclicos com maior efeito sedante. AMT e seu metabólito, nortriptilina atravessam a placenta e distribuem-se no leite materno.

Importa, em relação à farmacocinética dos ADT e assim da AMT, o conhecimento do período de latência para a obtenção dos resultados terapêuticos antidepressivos. Normalmente estes resultados são obtidos após um período de 15 dias de utilização da droga e, não raro, podendo chegar até 30 dias.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS UTILIZADAS

-
- . *Management of antidepressant side effects*. HARRISSON'S principles of internal medicine. 14th ed. McGraw-Hill, 1998. CDROM.
- BALLONE GJ - *Antidepressivos Tricíclicos*. In: PsiqWeb, Internet, disponível em <<http://www.psiqweb.med.br/farmaco/tricic.html>> revisto em 2003.
- DUKES, M.N.G. & ARONSON, J.K. (Ed.) *Meyler's side effects of drugs*, na encyclopedia of adverse reactions and interactions. 4. Ed. Amsterdam, 2000.p.33-85.
- FURUKAWA, T.A., MCGUIRE, H., BARBUI, C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ*, v.325, p.991-999, 2002.
- GANDHI, T.K., WEINGART, S.N., BORUS, J. SEGER, A.C. et al. Adverse drug events in ambulatory care. *JAMA*, v.289, n.9, p.1107-16, 2003.
- GRAHAM, J.D. What consumers want to know about medicines. *Australian Prescriber*, v.18, n.1, 1995, p.10-11.
- GRUCHALLA, R.S. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet*, v.356, p.1505-11, 2000.
- GURWITZ, J.H., FIELD, T.S., HARROLD, L.R. et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*, v.289, n.9, p.1107-16, 2003.
- JACOX A. CARR DB, PAYNE R, et al. *Management of cancer pain*. Clinical Practice Guideline No. 9. AHCPR Publication No. 94-0592. Rockville, MD. Agency for Health Care Policy and Research. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. March, 1994.
- MacPHERSON, R.D. The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacology & Therapeutics* n.88, p.163- 185, 2000.
- McEVOY, G.K. (Ed.) *Drug information 2002*. American Society of Health – System Pharmacists.
- MORENO, R.A., MORENO, D.H., SOARES, M.B.M. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatr*, v.21, p. 24-40, 1999.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD - OMS. *Guía de la buena prescripción*. Ginebra: OMS, 1994, 116p.
- PARFITT, K. (Ed) *Martindale, the complete drug reference*. 32ed. London: Pharmaceutical Press,

1999, p. 271-279.

PEARSON, T.F. PITTMAN, D.G., LONGLEY, J.M. et al. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*, v.51, p.2268-72, 1994.

PIRMOHAMED, M., BECKENRIDGE, AM., KITTERINGHAM, N.R., PARK, B.K. Adverse drug reactions. *BMJ*, v.316, p.1295-8, 1998.

THOMAS, E.J.& BRENNAN, T.A. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ*, v.320, p.741-4, 2000.

USP DI. *Advice for the patient. Drug informatio in lay language*. 18.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1998, v.2. p.245-250.

USP DI. *Drug information for the health care professional*. 20.ed. Englewood: Micromedex, 2000, p.288-300.

ZIEGLER, D.K., MOSIER, M.C., BUENAVER, M., OKUYEMI, K. How much information about adverse effects of medication do patientes want from physicians? *Arch Intern Med*, v.161, p.706-713, 2001.

ANEXO J – ESQUELETO DA BASE DE DADOS DO EPIINFO PARA A ANÁLISE DAS ENTREVISTAS

1. PACI.REC

ESTUDO DAS REACOES ADVERSAS IMPUTADAS A AMITRIPTILINA NO SUS/RP EM 2002

=====

IDPAC <idnum> PACIENTE < > UBS < > NUMERO < >

=====

DADOS PESSOAIS Folha 1/3

SEXO < >

IDADE < >

ESTADO CIVIL < >

OCUPACAO < >

ESCOLARIDADE < >

RENDIA FAMILIAR < > (R\$)

MORADIA < > (pessoas na casa)

INTERACOES= UTILIZA OUTROS MEDICAMENTOS? < >

AMITRIPTILINA

OBJETIVO < > D=depressao; A=analgesia; Dã= ambos; NS=nao sabe

TEMPO DE USO < >

MODO DE USO < >cp/dia

=====

CONFUNDIDORES Folha 2/3

VICIOS < > T=Tabagismo, A=Alcoolismo, C=Cafeina

PAC POSSUI COND.RISCO? < >

CONDICOES? < >

0.desordem psiquiatrica 1.des.bipolar

2.esquizofrenia 3.doencas sanguineas

4.hipertireoidismo 5.glaucoma ang.fechado

6.pressao intraocular elevada 7.alcoolismo

8.disfuncao hepatica 9.disf TGI

10.doencas cardiovasculares 11.asma

12.disf renal 13.ret urinaria

14.doen genitourinaria 15.hip prostatica

16.alegia a outros ADT, carmazepina, maprotilina ou trazodona

PROBLEMAS MEDICOS outros confundidores ? < >

INTERACOES POR MOTIVOS POTENCIALMENTE RELACIONADOS A RAM DE AMT? < >

GASTO MENSAL EXTRA COM MEDICAMENTOS < >(R\$) que nao consegue no sus

=====

PERCEPCOES INDIVIDUAIS SOBRE Folha 3/3

SAUDE EM GERAL < > QUALIDADE DE {VIDA} < >

MEDICAMENTO RECEITADO (papel na qualidade de vida) < >

ATENDIMENTO NA UBS < > ATENDIMENTO MEDICO < >

{TEMPO} DE CONSULTA < >

{INFO}RMACOES SOBRE RAM DADAS POR {MED}ICOS < >

{INFO}RMACOES SOBRE RAM DADAS POR {FARM}ACEUTICOS < >

PAPEL INFORMADOR? < >

{IMPORT}ANCIA DADA AS RAM < > (apos analise do relato)

PRONTUARIO MEDICO

ENCONTRADO O PRONTUARIO? < >

RELATO/SUSPEITA DE RAM COM A AMT NO PRONTUARIO? < >

EXAMES DE MONITORACAO NO PRONTUARIO? < >

1.hemograma 2.glicose 3.afericao PA

4.ECG 5.testes glaucoma 6.exames dentais

7.det fun hep 8.det fun renal 9.determ plasm ADT

EXAMES ALTERADOS APARECEM NO PRONTUARIO? < > SE SIM, QUAIS? < >

REACOES ADVERAS= RELATOU ALGUM EFEITO? < >

=====

2. INT.REC

```
=====
INTERACOES MEDICAMENTOSAS COM AMITRIPTILINA
=====

IDPAC <idnum> PACIENTE < >

=====

Medicamento concomitante a amt < >

Objetivo do uso < >

Uso < > contínuo/sintomático

Tempo de uso < > (ANO MESES)

Indicado por < >
```

2. RAM.REC

```
REACOES ADVERSAS IMPUTADAS A AMITRIPTILINA PELO PACIENTE

*/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/
IDpac <idnum> PACIENTE < > iniciais
*/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/**/

REACAO < > OUTRA REACAO < >

RELACAO TEMPORAL COMPATIVEL? < >
GRAVIDADE < > (Leve,Razoavel,Forte)
FREQUENCIA < > (Rara,Ocas,Freq,somente no Inicio)
ALTEROU ESTILO ou QUALIDADE DE VIDA? < >
MANEJO PESSOAL < >

PRECIPITOU AO MENOS UMA CONSULTA MEDICA? < >
MANEJO MEDICO < >
GEROU EXAMES < >
GEROU INTERNACAO < >
RELACAO POSITIVA ENTRE FORCA RAM X DOSE MM?< >
(+) dose maior= RAM pior
(-) RAM permanece independente de dose
(0) nao alterou dose
*****
```