

Introdução à farmacoepidemiologia

Donna West-Strum

1

Ao final deste capítulo, o leitor será capaz de:

1. definir farmacoepidemiologia no contexto da sua relação com a farmácia e a saúde pública;
2. explicar o desenvolvimento dos fármacos e o processo de aprovação nos Estados Unidos, inclusive seus pontos favoráveis e limitações;
3. identificar duas limitações dos ensaios clínicos e duas limitações do evento adverso espontâneo, relatando, com conhecimento, o uso do fármaco em uma população;
4. descrever a necessidade da farmacoepidemiologia no sistema de saúde dos Estados Unidos;
5. explicar como os bancos de dados da saúde facilitaram o crescimento da disciplina farmacoepidemiologia;
6. formular três questões relacionadas à prática de interesse dos farmacoepidemiologistas;
7. relacionar maneiras com que os farmacêuticos ou profissionais de saúde pública podem contribuir para a farmacoepidemiologia.

DEFINIÇÃO DE FARMACOEPIDEMIOLOGIA

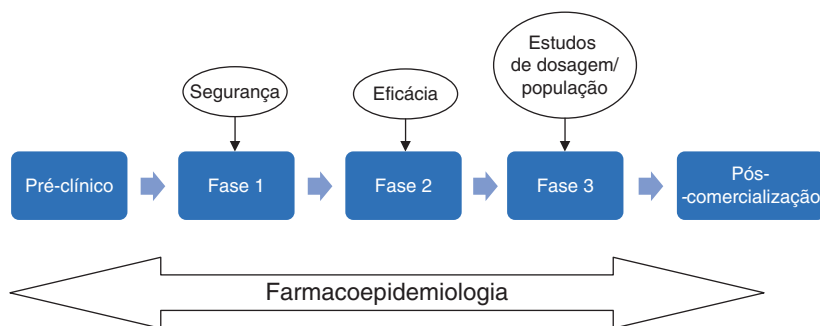
A *farmacoepidemiologia* é o estudo do uso e dos efeitos dos fármacos em um grande número de pessoas.^{1(p3)} É uma disciplina em desenvolvimento que aplica técnicas epidemiológicas para estudar o uso dos medicamentos em uma grande população.^{2,3} Como a própria palavra sugere, *farmacoepidemiologia* combina *farmacologia* clínica com *epidemiologia*. A *farmacologia* é o estudo dos efeitos dos medicamentos nos seres humanos.^{1(p4)} Refere-se ao uso da farmacocinética e da farmacodinâmica para prever o efeito medicamentoso no paciente. *Epidemiologia* é o estudo dos fatores que determinam a ocorrência e a distribuição das doenças nas populações.^{4(p3)} Os epidemiologistas estudam a grandeza da doença em determinada área, quem contrai a doença e quais fatores específicos colocam os indivíduos em risco.

Em geral, a epidemiologia é dividida em epidemiologia de doenças infecciosas e de doenças crônicas. A epidemiologia de doenças crônicas depende

de uma amostra complexa e de métodos estatísticos; é empregada com frequência nos estudos de farmacoepidemiologia para avaliar a exposição ao medicamento ao longo do tempo.^{1(p5)} Combinando os interesses da farmacologia e da epidemiologia, a farmacoepidemiologia aplica princípios epidemiológicos no estudo dos efeitos dos medicamentos nas populações humanas.

Os estudos nessa área quantificam os padrões de uso e os efeitos adversos dos fármacos.⁵ Por exemplo, os estudiosos interessam-se por compreender os padrões da prescrição do medicamento, a conveniência do seu uso, os padrões de adesão ao tratamento e de persistência no tratamento, bem como pela identificação de fatores prognósticos para o uso do medicamento. Os farmacoepidemiologistas também conduzem estudos confiáveis do uso do fármaco em grandes populações. São alvos de interesse as reações medicamentosas adversas comuns previsíveis, assim como aquelas raras e imprevisíveis.

É importante observar alguns termos que costumam ser usados nas discussões sobre a seguran-



▲ **Figura 1-1** Farmacoeconomia desde o desenvolvimento do medicamento até a pós-comercialização.

ça dos medicamentos (ver Capítulo 9). Um *evento adverso* é qualquer situação médica inesperada que ocorre enquanto o paciente está recebendo um medicamento, mas não é regra que esse evento tenha relação com o medicamento.^{6,7} Uma *reação medicamentosa adversa* ou um *efeito medicamentoso adverso* refere-se a um desfecho prejudicial ou indesejado, que ocorre enquanto o paciente está recebendo um produto farmacêutico, e esse desfecho tem uma ligação causal com o medicamento.^{6,7} As reações medicamentosas adversas podem ser dose-dependentes (i.e., existe uma relação entre a dose do medicamento e o desfecho observado) e previsíveis ou mais peculiares e imprevisíveis. O *efeito colateral* de um medicamento costuma ser dose-dependente; é previsível e pode ser desejável, indesejável ou irrelevante.⁶ Outro termo importante a ser considerado é o *erro de medicação*, o qual se refere a qualquer evento evitável que pode levar ao uso inadequado ou danos ao paciente.⁸

Em virtude de os estudos de farmacoeconomia revelarem informações significativas a respeito da utilização e da segurança dos fármacos, esses estudos são importantes por todo o ciclo de vida do medicamento, começando antes da aprovação da U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e continuando após sua aprovação (Figura 1-1). Apesar de mais de US\$216 bilhões gastos na prescrição de produtos farmacológicos nos Estados Unidos, em 2006, e uma média de 12,6 receitas médicas aviadas *per capita* no mercado varejista, em 2007, existe uma necessidade significativa da sociedade de estudar o impacto dos fármacos, quando usados em grandes e distintas populações.⁹

* N. de T. A U.S. Food and Drug Administration (FDA) é a agência do governo norte-americano responsável pela fiscalização dos fármacos e alimentos consumidos nos Estados Unidos.

PROCESSO NORTE-AMERICANO DE APROVAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Nos Estados Unidos, a FDA deve aprovar um fármaco antes de ele ser comercializado para o público. O público depende do Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA (FDA's Center for Drug Evaluation and Research [CDER]) para gerar a disponibilidade dos medicamentos seguros e eficazes, para manter medicamentos perigosos ou ineficazes fora do mercado e para fornecer informações sobre medicamentos para o uso médico apropriado. Existe uma grande pressão da indústria farmacêutica e do público no sentido de que os fármacos sejam aprovados e disponibilizados para uso. Por outro lado, existe enorme pressão para que a FDA mantenha a segurança pública. Apesar de todos os impasses, novos fármacos e entidades biológicas são aprovadas a cada ano: houve 18 aprovações em 2007 e 24 em 2008.¹⁰

A FDA influencia o novo processo de aprovação de fármacos pela elaboração e imposição do cumprimento das normas federais, todas compiladas no Código de Normas Federais Norte-Americanas (US Code of Federal Regulation [CFR]). A FDA publica as diretrizes que orientam as companhias farmacêuticas ou os patrocinadores dos estudos de medicamentos, os quais devem demonstrar que o fármaco é seguro e eficaz. O processo de aprovação do medicamento pode levar muitos meses, até mesmo anos. Devido à Prescription Drug User Fee Act** (PDUFA), a FDA coleta taxas das companhias farmacêuticas para ajudar a cobrir o custo de supervisionar novos fármacos e de expedir o processo de aprovação do medicamento. Isso tem um impacto na linha do tempo de aprovação do medicamento. Por exemplo, em 2008,

** N. de T. A PDUFA é a lei federal norte-americana que autoriza a FDA a cobrar taxas das empresas farmacêuticas (aprovada pelo Congresso dos Estados Unidos em 1992).

a FDA precisava, em média, de 13 meses para aprovar a aplicação de um novo medicamento e, em 1993, de 27 meses.¹⁰ Um resumo geral de como um novo medicamento é aprovado foi divulgado, no entanto, é importante perceber que, para várias condições e populações de pacientes, existem exceções para essa descrição geral do processo de aprovação da FDA.^{11,12}

Antes de a FDA permitir que um novo produto farmacêutico seja administrado em humanos, a agência exige alguma evidência de que o produto é realmente seguro para uso nesses estudos. Estudos *in vitro* e/ou em animais-cobaias são conduzidos para avaliar os efeitos tóxicos e farmacológicos dos medicamentos, como absorção, distribuição, metabolismo e toxicidade de metabólitos e excreção. Quando uma companhia farmacêutica ou interveniente julga ter dados probatórios de que o novo medicamento é seguro o suficiente para ser usado em experimentos clínicos iniciais, a companhia formaliza uma solicitação de Pesquisa de Nova Droga (Investigational New Drug [IND]) à FDA. Essa solicitação visa à permissão da FDA para iniciar os ensaios clínicos em humanos. A FDA examinará a IND e, em 30 dias, determinará se os ensaios clínicos poderão ou não se iniciar.

► Ensaios clínicos da Fase 1 à Fase 3

A FDA usa os dados do ensaio clínico para determinar se o medicamento deverá ser aprovado para comercialização nos Estados Unidos. Os ensaios clínicos aleatorizados de Fase 1 consistem em pequenos estudos de voluntários saudáveis. O objetivo dessas pesquisas é determinar a segurança básica e a informação farmacológica em humanos. Em geral, são ensaios curtos, com duração de 6 a 12 meses, e que podem excluir crianças, mulheres em idade fértil e outros grupos de pacientes.

Após os ensaios clínicos de Fase 1, são conduzidos os ensaios aleatórios de Fase 2, em que o medicamento é usado em um pequeno número de pessoas (p. ex., de 100 a 200 pacientes) que sofrem da condição indicada (i.e., indicação), a qual se pretende tratar com o medicamento em estudo. O medicamento é usado com cautela nas Fases 1 e 2 para garantir a segurança nos seres humanos, antes que um grande número de pessoas seja exposto.

A Fase 2 fornece dados seguros e dá origem a alguns indícios da eficácia clínica do medicamento. Na Fase 3, o medicamento é usado em um grande grupo de pacientes portadores da doença ou da condição indicada. Os ensaios clínicos são aleatórios, duplo-cegos, placebo-controlados e podem incluir de várias centenas a vários milhares de pacientes que realmente apresentam a doença ou a

condição estudada. O patrocinador do estudo pode avaliar a segurança e a eficácia do medicamento em uma grande população de pacientes. Em geral, esses estudos têm a duração de 1 a 4 anos.

Após conclusão das Fases 1, 2 e 3 dos ensaios clínicos, o interveniente solicitará a aprovação do medicamento à FDA, submetendo uma Solicitação para Novo Medicamento (NDA, do inglês *New Drug Application*). A NDA consistirá dos resultados dos estudos em animais e aqueles dos ensaios clínicos, bem como informações relevantes, como resultados de estudos estrangeiros, dados de comercialização, informações de bula e processos de fabricação. A FDA examinará a NDA para determinar se o medicamento é seguro e eficaz, bem como se o rótulo do produto, sua comercialização e seus processos de fabricação estão adequados. A FDA pode decidir aprovar ou não o medicamento para comercialização ou pedir estudos mais detalhados antes de ele ser aprovado. É importante notar que alguns produtos passam pelas Fases 1 e 2, mas, se, nos ensaios de Fase 3, preocupações sérias de segurança ou perda da eficácia forem identificadas, eles não são aprovados. Todo esse processo de aprovação do medicamento pode durar de 10 a 15 anos e os custos variam de US\$200 milhões a US\$1,3 bilhão por medicamento aprovado.^{11,13}

► Limitações do ensaio clínico

A aprovação de um medicamento pela FDA requer ensaios clínicos bem elaborados. O processo de aprovação nos Estados Unidos é rigoroso, sendo necessário que as companhias farmacêuticas forneçam incontáveis dados sobre a segurança e a eficácia do produto.

Apesar do rigor associado ao processo de aprovação, existem falhas.^{14,15} Por exemplo, certos grupos de pacientes, como crianças e mulheres em idade fértil, podem ser excluídos dos ensaios clínicos. A Fase 3 dos ensaios é composta por milhares de pessoas, mas não centenas de milhares ou milhões. Com o passar do tempo, o fármaco recebe aprovação da FDA, podendo ser administrado apenas em algumas centenas ou milhares de pessoas. Existem alguns eventos adversos e outros de segurança que só ocorrem na proporção de um para um milhão, dificultando a detecção desses casos em um ensaio clínico. Uma vez que o produto é empregado em populações de pacientes não estudados ou para uso *off-label* (i.e., para indicações clínicas que não estão aprovadas pela FDA) em um grande número de pessoas, é importante que o uso do medicamento seja monitorado. Outra limitação é a curta duração dos ensaios clínicos. O efeito da administração do medicamento por 10, 20 ou 30 anos não é estudado nos ensaios clínicos.

Portanto, em um grupo distinto de pessoas com condições crônicas, em que a polifarmácia (ou seja, o uso de múltiplos medicamentos por uma pessoa) é comum, existe a necessidade da monitoração contínua tanto para efeitos positivos como negativos dos medicamentos.

SUPERVISÃO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Uma vez o medicamento aprovado, os profissionais de saúde começam a prescrevê-lo para a população em geral. É possível que, nesse momento, haja milhões de pessoas usando o medicamento. Além disso, pessoas com várias doenças ou que recebem diversos medicamentos usem-no, gerando oportunidades de interações medicamentosas adicionais, interações da doença ou outros casos de segurança que não foram observados nos ensaios clínicos. Nesse ponto, eventos adversos raros podem surgir. Todas essas possibilidades levam-nos à discussão da vigilância pós-comercialização. Esse tipo de verificação refere-se a quaisquer formas de obtenção de informações sobre um produto depois da sua aprovação para uso público.¹⁶ A FDA define vigilância pós-comercialização como o processo pelo qual a segurança de um medicamento é monitorada para identificar problemas potenciais com seu uso depois da sua aprovação pela FDA.¹²

Sem essa vigilância, as informações são limitadas sobre a efetividade dos medicamentos na prática: como um medicamento é empregado, se as pessoas continuam a usar o fármaco e quais resultados estão associados ao medicamento nas populações de pacientes distintos. É importante lembrar que a *eficácia* diz respeito a se o medicamento pode produzir um desfecho terapêutico específico em um ambiente controlado. A eficácia é aferida nos ensaios clínicos. No “mundo real”, a *efetividade* precisa ser considerada. Em outras palavras, o medicamento é capaz de, na prática, produzir o desfecho terapêutico desejado quando o ambiente não é controlado?

► Ensaios clínicos de Fase 4 e estudos de pós-comercialização

A FDA e as companhias farmacêuticas contam com os resultados dos ensaios clínicos aleatorizados de Fase 4 para obter informações sobre o medicamento. Os ensaios clínicos dessa fase são realizados depois de o produto ser aprovado pela FDA, com o objetivo de conseguir informações adicionais sobre o medicamento, incluindo informações de segurança e sobre seu uso em outras indicações. A FDA pode ordenar que a companhia farmacêutica ou o patrocinador do medicamento conduza os ensaios clínicos de Fase 4 depois da aprovação do produto.¹¹ Além dos ensaios

clínicos dessa fase, outros estudos de pós-comercialização, do tipo caso-controle ou coorte, podem ser usados para obter informações sobre o perfil de segurança do medicamento.¹⁶ A FDA também pode usar as taxas coletadas da PDUFA para aumentar a vigilância da segurança de um novo medicamento, durante os primeiros dois anos de comercialização. A FDA exige que os patrocinadores dos medicamentos e dos produtos biológicos aprovados enviem relatórios anuais sobre o curso dos compromissos dos seus estudos de pós-comercialização.¹²

► Sistemas de relatos de eventos adversos

Em virtude de não ser possível aprender tudo sobre um produto com os ensaios clínicos, a FDA, as companhias farmacêuticas e outras organizações de saúde desenvolveram processos e sistemas para conduzir a vigilância pós-comercialização. Em especial, desenvolveram sistemas de descrições de eventos adversos para coletar relatos espontâneos sobre problemas com os medicamentos.¹²

A FDA estabeleceu o Programa de Informação e Notificação de Evento Adverso* (MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program [MedWatch]) (<http://www.fda.gov/MedWatch>) para permitir que os profissionais de saúde e o público relatem de forma voluntária reações sérias e problemas com os medicamentos.^{12,17} Usando os relatos do MedWatch para identificar e avaliar o risco com um determinado produto, desenvolver intervenções com objetivo de restringir o risco (p. ex., fazer uma alteração no rótulo do produto) e comunicar o risco aos profissionais de saúde e ao público.^{15,17} A FDA, junto com os Centers for Disease Control and Prevention** (Centros de Controle e Prevenção de Doenças [CDC]), também implementou o Sistema de Relato de Evento Adverso por Vacina (Vaccine Adverse Event Reporting System [Vaers]) para coletar informações sobre os problemas de segurança relatados pelo uso de vacinas.¹⁸

Em todo o mundo, as companhias farmacêuticas e outras organizações de saúde também coletam

* N. de T. No Brasil, o Instituto Butantan recebe relatos espontâneos de efeitos adversos por meio do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 7012850 ou pelos e-mails: sac@butantan.gov.br e farmacovigilancia@butantan.gov.br.

** N. de T. No Brasil, a Secretaria de Vigilância à Saúde, órgão do Ministério da Saúde, por meio de suas coordenadorias, atua no controle, no combate e na prevenção às doenças transmissíveis e não transmissíveis, incluindo aquelas oriundas de acidentes e violência.



ESTUDO DE CASO 1-1

Relatos de evento adverso levam a outros estudos

A FDA recebeu, por meio do seu Adverse Event Reporting System, um número muito maior de relatos do que o esperado de esclerose lateral amiotrófica (ELA, i.e., doença de Lou Gehrig) em pacientes que usavam estatina. Por esse sistema de relatos, a FDA decidiu avaliar o alerta de uma possível associação causal entre os dois. Em um artigo publicado na *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, em 2008, foi relatada a revisão de 41 ensaios clínicos controlados. Os

resultados indicaram que cerca de nove dos 64 mil pacientes tratados com estatina e cerca de 10 dos 56 mil pacientes tratados com placebo foram diagnosticados com ELA. A FDA concluiu que o uso de estatinas não aumenta a incidência de ELA. O problema continua sendo avaliado pela FDA. Estudos de casos-controle e outras pesquisas epidemiológicas para avaliar a incidência de ELA e o uso de estatina estão em curso.¹⁹

e utilizam as informações de segurança do medicamento. As companhias farmacêuticas disponibilizam números de chamadas gratuitas e *websites* para que os profissionais de saúde e os pacientes relatem problemas com medicamentos. Por sua vez, elas transmitem esses problemas para a FDA (Tabela 1-1). Acadêmicos publicam relatos de casos de eventos raros que podem estar associados ao uso do medicamento. Muitos hospitais empregam processos de coleta da história do uso de medicamentos dos pacientes internados e tentam identificar as relações entre a exposição ao medicamento e o motivo da hospitalização. Talvez essas atividades resultem em informações generalizadas e possam estar baseadas em informações incompletas ou imprecisas; no entanto, elas são importantes para identificar eventos adversos inesperados em uma avaliação futura.

Todos esses mecanismos de relatos espontâneos de eventos ajudam na *farmacovigilância*, conforme abordado no Capítulo 9. A farmacovigilância relacio-

na-se à identificação, avaliação e prevenção de efeitos adversos dos medicamentos. Os eventos adversos relatados são usados como alertas de segurança. Um *alerta de segurança* refere-se a um dado relatado ou a uma informação que sugere uma associação potencial entre um medicamento e um evento adverso.⁶ A observação de múltiplos relatos ou de relatos com resultados sérios gera um alerta de pesquisa da possibilidade de haver uma relação causal entre medicamento e o desfecho. A partir desse ponto, a FDA poderá usar os resultados dessas investigações para requerer alterações na bula, emitir cartas à classe médica, do tipo “Caro Doutor”, publicar artigos em jornais ou, até mesmo, retirar o produto do mercado.

Ao longo dos últimos 20 anos, ocorreram inúmeras retiradas de medicamentos do mercado por causa de problemas de segurança (Tabela 1-2).^{20,21} É importante lembrar que algumas dessas retiradas foram iniciativas das próprias companhias farmacêuticas e outras foram solicitadas pela FDA. Al-

Tabela 1-1 Número de eventos adversos relatados no MedWatch à FDA no período de 5 anos^a

Anos	Relatado direto à FDA	Relatado à companhia farmacêutica e depois à FDA	Total de relatos recebidos
2004	21.655	401.275	422.930
2005	25.312	438.507	463.819
2006	20.977	450.417	471.394
2007	23.033	459.121	482.154
2008	32.899	493.628	526.527

^a Dados da Ref. 17

Tabela 1-2 Exemplos de medicamentos retirados do mercado norte-americano devido às preocupações com a segurança^a

Nome comercial do medicamento	Nome genérico do medicamento	Ano da retirada	Preocupações de segurança
Suprol	Suprofen	1987	Síndrome da dor nas costas
Enkaid	Encainida HCl	1991	Arritmias ventriculares
Omniflox	Temafloxacina	1992	Hipoglicemia
Manoplax	Fluosequinona	1993	Aumento da mortalidade
Seldane	Terfenadina	1998	Arritmias cardíacas
Duract	Bromfenac sódico	1998	Toxicidade hepática
Posicor	Di-hidrocloro de mibefradil	1998	Interação medicamentosa
Hismanal	Astemizol	1999	Arritmias fatais
Raxar	Grepafloxacina	1999	Arritmias <i>torsades de pointes</i> (ventricular associada ao prolongamento do intervalo QT)
Rezulin	Troglitazona	2000	Hepatotoxicidade
Propulsid	Cisaprida	2000	Arritmias cardíacas
Baycol	Cerivastatina	2001	Rabdomiólise
Raplon	Brometo de rapacurônio	2001	Broncoespasmo fatal
Vioxx	Rofecoxib	2004	Infarto do miocárdio
Bextra	Valdecoxib	2005	Infarto do miocárdio

^a Adaptado da Ref. 21, com permissão da Elsevier.

gumas retiradas foram alvos de ampla publicidade e muitas levaram a processos judiciais. Outros medicamentos foram matéria de publicidade em virtude das preocupações de segurança, mas não foram retirados do mercado. Na verdade, estima-se que pelo menos 10% dos medicamentos recebem uma tarja preta de advertência depois de aprovadas pela FDA.²² Muitas dessas retiradas, tarjas pretas e alertas de segurança estão baseadas na avaliação dos relatos espontâneos. A FDA utiliza essas narrativas para determinar se outros estudos são necessários, para alterar a bula ou a distribuição de determinado produto, ou de uma classe terapêutica inteira, e para informar aos profissionais de saúde a respeito dos problemas de segurança.

Limitações do relato espontâneo de evento

Apesar de o relato espontâneo contribuir muito com os esforços de vigilância pós-comercialização, existem várias limitações. Em primeiro lugar, não há grupo-controle. Os pacientes expostos a um determinado medicamento não podem ser comparados

com pacientes não expostos. Segundo, é difícil saber a frequência ou a taxa de ocorrência do efeito do medicamento. Não há informação adequada sobre como muitos pacientes foram expostos ao medicamento nem sobre como muitos vivenciaram o efeito identificado. Terceiro, com tantos fatores envolvidos com relação a cada paciente, é difícil saber se o medicamento está causando o desfecho ou algo mais. Por isso, é difícil estabelecer a causa. Quarto, existem muitos vieses de relatos, ou são provenientes de outra fonte, assim podem ser imprecisos ou incompletos.

DESENVOLVIMENTO DA FARMACOEPIDEMIOLOGIA

No sistema de saúde dos Estados Unidos, existe evidência de que o custo dos medicamentos está crescendo. A polifarmácia é um problema. Em geral, as medicações são usadas para tratar doenças crônicas, e terapias medicamentosas mais novas e avançadas são aprovadas a cada ano.^{9,11} Devido a essas tendências, financiadores, formuladores de políticas, companhias farmacêuticas, órgãos governamentais, médicos e pacientes, todos, têm um interesse de direito no uso dos

medicamentos. Eles estão interessados em saber quais produtos apresentam uma boa proporção custo-eficácia. Estão interessados na pesquisa efetividade-comparada. Encorajam a medicina baseada em evidências com o propósito de garantir que os pacientes recebam cuidados de qualidade. Também estão focados em ajudar os pacientes a usar os medicamentos de forma apropriada. A farmacoepidemiologia oferece uma maneira de responder muitas questões sobre o uso do medicamento e pode sugerir o desenvolvimento de intervenções ou políticas.²³

Por causa da necessidade de estudar o uso do medicamento no “mundo real”, observam o crescimento do emprego de desenhos de estudos observacionais e outros desenhos de pesquisas farmacoepidemiológicas para responder a questões sobre o uso de medicamentos. É importante que todos os intervenientes entendam como os medicamentos são usados na população em geral.² Como já explicitado, existe a necessidade de vigilância contínua do uso dos medicamentos, além de formas para avaliar como as características do paciente influenciam a utilização do medicamento e os desfechos clínicos, tanto os desfechos esperados como os inesperados.² Essa necessidade de estudar o uso do medicamento em grandes populações pode ser satisfeita por meio do emprego dos desenhos de pesquisas epidemiológicas.

Não é real acreditar que ensaios clínicos prospectivos de grande porte podem ser realizados para a compreensão de todos os problemas do uso de medicamentos em grandes populações.

Existem recursos financeiros limitados para conduzir ensaios clínicos grandes para todos os medicamentos em vários subconjuntos de populações.²⁴ Pagantes, formuladores de políticas e médicos procuram outras possibilidades de estudar a maneira como os medicamentos são empregados. A pesquisa farmacoepidemiológica é uma forma para essas partes interessadas aprenderem sobre o uso dos medicamentos e a segurança, sem precisarem investir em ensaios clínicos grandes.²⁵ O estudo de farmacoepidemiologia costuma ser menos dispendioso e pode fornecer alguma evidência em relação ao uso e à segurança dos medicamentos nas populações.

► Banco de dados secundário na farmacoepidemiologia

A capacidade de usar os desenhos de estudos epidemiológicos para pesquisar os efeitos dos medicamentos está mais plausível graças ao avanço da informática no sistema de saúde. Grandes bancos de dados da saúde são utilizados para o estudo das tendências de uso do fármaco, adesão ao tratamento e problemas de segurança do medicamento.^{25,26}

O acesso aos bancos de dados do sistema de saúde permite que os pesquisadores avaliem o uso de um medicamento em uma população não estudada ou o uso para uma indicação não qualificada. As raras interações fármaco-fármaco, fármaco-doença ou outras reações medicamentosas adversas podem ser identificadas. Conjuntos de dados com informações do paciente, coletadas por vários anos, possibilitam que os pesquisadores estudem o efeito do medicamento no decorrer de um longo período.²³ O efeito de uma intervenção de prescrição ou de outra iniciativa para melhorar a qualidade pode ser avaliado usando-se extensos conjuntos de dados.

A seguir, são apresentados alguns exemplos de tipos de bancos de dados usados para realizar estudos farmacoepidemiológicos. Esses conjuntos de dados fornecem informações que permitem que os pesquisadores avaliem a exposição ao medicamento em determinadas populações (ver Capítulo 4, para fontes de dados secundários e como os bancos de dados secundários são utilizados na farmacoepidemiologia).

- Bancos de dados administrativos ou gerenciais usados para faturamento e pagamento, por farmácias, contribuintes de terceiros (p. ex., *Medicaid*, *Blue Cross/Blue Shield**) e por outras organizações de saúde.²⁶ Esses bancos de dados contêm queixas com códigos de diagnóstico, medicamentos aviados, hospitalizações e outros eventos médicos faturados. Além disso, podem ser usados para avaliar os padrões de uso do medicamento e pesquisar reações medicamentosas adversas.
- Prontuários médicos eletrônicos são utilizados pelas instituições de planos de saúde, clínicas e outras organizações de saúde. É crescente o uso dos prontuários médicos eletrônicos nos Estados Unidos, hábito bastante encorajado pelo governo e outros provedores.²⁷ Esses conjuntos de dados, contendo informações sobre a utilização dos medicamentos e outras de natureza clínica, podem ser empregados nas pesquisas de farmacoepidemiologia.²⁵
- Pesquisadores usam dados de outras fontes secundárias, como os sistemas de relato de evento adverso, registros de pacientes e os levantamentos nacionais, para estudar o uso dos medicamentos. Além disso, a lei FDA Amendments Act, de 2007, permitiu o desenvolvimento de um novo sistema de vigilância pós-comercialização nos Estados Unidos. Esse projeto é referido

* N. de T. Medicaid é um programa para os norte-americanos que não podem pagar planos de saúde. Blue Cross e Blue Shield são planos de saúde norte-americanos.

como Iniciativa Sentinela. O novo sistema ligará dados de várias fontes, como *Veterans Administration, Medicare* e o setor privado, os quais poderão ser usados para estudar o uso e a segurança dos medicamentos.²⁸ Para outras informações sobre a Iniciativa Sentinela, ver Capítulo 10.

PESQUISA FARMACOEPIDEMIOLÓGICA

A disponibilidade de bancos de dados, de desenhos de estudos epidemiológicos e de *softwares* e técnicas estatísticas avançadas permitem aos pesquisadores estudarem, na prática, os problemas relevantes. Portanto, os resultados das pesquisas farmacoepidemiológicas podem influenciar a prática e as políticas atuais. Adiante, será descrito um exemplo de como os resultados das pesquisas farmacoepidemiológicas possuem implicações na prática.

Os antipsicóticos mais recentes (de segunda geração) produzem menos efeitos colaterais extrapiramidais do que os mais antigos, os antipsicóticos convencionais, mas aqueles estão associados a outros efeitos colaterais, inclusive a ganho de peso, a alterações no metabolismo da glicose e a outros efeitos metabólicos. Relatos de casos documentam a incidência de hiperglicemia ou de diabetes com o uso da olanzapina, um dos mais recentes antipsicóticos. Um grupo de pesquisadores quantificou a relação entre a olanzapina e o diabetes. Foi usado o banco de dados britânico, U.K. General Practice Research Database, entre 1987 e 2000. Eles identificaram 19.637 pacientes diagnosticados e tratados para esquizofrenia. Combinaram 451 casos de diabetes com 2.696 controles. Os resultados indicaram que os pacientes usando olanzapina apresentaram um aumento significativo de risco de desenvolver diabetes, comparados com os pacientes não usuários de antipsicóticos e com aqueles que receberam antipsicóticos convencionais. Os autores concluíram que a olanzapina está associada a um aumento de risco de diabetes clinicamente importante e significativo. Os médicos deverão considerar a razão risco-benefício da olanzapina (bem como de outros novos antipsicóticos) para cada paciente, antes da prescrição.²⁹

► Associação e causa

Em geral, o interesse dos pesquisadores de farmacoepidemiologia é descrever o uso do medicamento, identificar as associações ou relações com seu uso e determinar as relações causais (i.e., se a exposição a um medicamento/intervenção causa um desfecho específico). Por exemplo, os pesquisadores descreverem a utilização de betabloqueadores ao longo dos últimos 10 anos. Outra opção é identificar a relação entre o tratamento com um medicamento (ou outra

exposição/intervenção) e um desfecho. Pode não haver associação entre o uso do medicamento e um desfecho observado, ou pode haver uma associação artificial, significando que a associação ou a relação entre o medicamento e o desfecho foi observada pela chance ou por algum erro sistemático no estudo. A FDA e os profissionais de saúde estão mais interessados em encontrar as relações causais:² “O medicamento causou o desfecho de interesse? A intervenção causou alteração na utilização do medicamento?”

Os desenhos de estudos e técnicas estatísticas são empregados para descartar as associações artificiais e encontrar as relações causais verdadeiras, conforme discutido neste livro. As orientações para determinar se uma associação é causal constam do Capítulo 6.

Os desenhos experimentais usados nos ensaios clínicos, em geral, procuram por efeitos causais. Conforme sugerido antes, nem sempre é possível realizar um experimento. As pesquisas são dispendiosas e, às vezes, existem razões éticas ou práticas que impedem a realização de um ensaio clínico.^{5,24} Por isso, os pesquisadores de farmacoepidemiologia contam com os desenhos de estudos não experimentais ou observacionais para avaliar as relações causais.²⁴ Em especial, os farmacoepidemiologistas estão usando desenhos de estudos complexos e análises estatísticas para indicar se existe associação entre uma exposição (p. ex., exposição, exposição à intervenção) e um desfecho. O Capítulo 3 contém uma descrição detalhada dos vários desenhos de estudos usados nas pesquisas farmacoepidemiológicas e as vantagens e desvantagens desses delineamentos. Além disso, os Capítulos 5 e 6 abordam algumas análises estatísticas e métodos usados para tratar os vieses na pesquisa causal.

► Questões de pesquisa farmacoepidemiológica

Independentemente de o pesquisador estar interessado em descrever o uso do medicamento ou identificar as associações causais com seu uso, os estudos farmacoepidemiológicos podem fornecer proposições sobre o que está ocorrendo na prática, com a expectativa de que os resultados sejam considerados na tomada de decisão baseada na política e na evidência.²³ Vários interessados querem saber mais sobre a razão risco-benefício dos fármacos. A seguir, constam alguns exemplos de perguntas que podem ser respondidas com os desenhos de pesquisas farmacoepidemiológicas.^{16,23}

- Padrões de uso
 - O que são os padrões de utilização de medicamento? Como eles são usados na prática clínica?

- Como os medicamentos são usados nas populações de pacientes específicos, como mulheres, crianças, idosos ou pacientes de diversas origens raciais?³
- Por quanto tempo o paciente recebe esse medicamento? Alguns grupos deixam de usar o medicamento? Quais são as taxas de adesão e de persistência ao tratamento?
- Segurança
 - Qual é a frequência dos desfechos induzidos pelo medicamento? Existem eventos adversos raros que ocorrem com o medicamento? Em caso positivo, qual é a frequência dessa ocorrência? É uma relação causal?
 - Existem interações fármaco-fármaco com esse medicamento que não foram identificadas antes? Qual é a frequência de ocorrência das interações fármaco-fármaco na população?
 - Certos fatores de risco predis põem os pacientes a reações medicamentosas adversas?
 - Existem interações fármaco-doença associadas a esse fármaco?
- Efetividade
 - Quais são os benefícios clínicos desse medicamento? Ele é eficaz quando usado no “mundo real”?
 - O medicamento A é mais eficaz que o medicamento B?
 - O fármaco é um produto eficaz para uso *off-label*?
 - Qual é o efeito de usar o medicamento ao longo do tempo?
- Avaliações econômicas
 - Quais são as consequências econômicas da terapia?

A Tabela 1-3 ilustra exemplos de perguntas na prática do “mundo real” que foram respondidas pelas pesquisas farmacoepidemiológicas. A observação dos exemplos deixa claro que os resultados desses estudos possuem implicações para os médicos, para as companhias farmacêuticas, para os órgãos governamentais e para outros formuladores de políticas.

► Usuários das pesquisas farmacoepidemiológicas

As questões baseadas na prática são do interesse de muitos do sistema de saúde.² O Estudo de Caso 1-2 apresenta um exemplo da maneira diversa com que os intervenientes se interessam pelo uso do medi-

Tabela 1-3 Exemplos de estudos farmacoepidemiológicos que tratam as questões de pesquisa com base na prática

Existe uma relação entre o uso do antipsicótico atípico e a síndrome metabólica? A pesquisa reviu 70 trabalhos e artigos de relatos de casos, estudos retrospectivos de bancos de dados, ensaios clínicos retrospectivos “cabeça a cabeça” e estudos farmacoepidemiológicos para encontrar a resposta para essa pergunta.^a

O uso de antidepressivos está associado ao risco de fraturas de quadril/fêmur? Um estudo de caso-controle foi conduzido usando um banco de dados holandeses para responder a essa pergunta.^b

Os medicamentos usados para tratar diabetes reduzem ou aumentam o risco de doença cardiovascular? Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de pacientes diabéticos usando o banco de dados The Health Information Network.^c

As tendências de adesão ao tratamento para os medicamentos cardiovasculares aumentaram ao longo do tempo? Para responder a essa pergunta, os pesquisadores usaram um estudo de coorte retrospectivo dos beneficiários do Medicare que receberam alta hospitalar depois do seu primeiro infarto do miocárdio.^d

Como os antipsicóticos atípicos estão sendo usados nas crianças? Foi utilizada uma análise retrospectiva das queixas notificadas ao Medicaid.^e

^a Ref. 30

^b Ref. 32

^c Ref. 32

^d Ref. 33

^e Ref. 34

camento na população e os resultados dos estudos farmacoepidemiológicos.

Órgãos governamentais e planos de saúde

Conforme já citado, a FDA tem grande interesse em conduzir mais estudos farmacoepidemiológicos para conhecer a segurança do medicamento. Como agência responsável pela proteção pública, seu interesse em estudar a segurança dos medicamentos é constante.

Os planos de saúde e os órgãos governamentais, que elaboram e desenvolvem políticas e gerenciam a farmacoterapia em grandes populações, acreditam que a pesquisa farmacoepidemiológica é importante. Os órgãos governamentais, como Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) e os Centers for Medicare and Medicaid



ESTUDO DE CASO 1-2

Usuários das pesquisas farmacoepidemiológicas

Desde a última década, os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) são usados em todo o mundo e são considerados tratamentos seguros e eficazes da disfunção erétil (DE). O primeiro medicamento a ser aprovado dessa classe pela FDA foi a sildenafil (Viagra), em 1998. Depois, vardenafil (Levitra) e tadalafil (Cialis) foram aprovadas para o tratamento da DE. Os Drs. Egan e Pomeranz publicaram um relato de caso sobre a possível conexão entre o uso do Viagra e a cegueira.³⁵ Casos adicionais foram relatados na literatura³⁶, bem como para a FDA e a Pfizer, a fabricante do Viagra. O problema apresentou-se como uma perda súbita da visão pelo bloqueio do fluxo sanguíneo para o nervo óptico. Essa condição é chamada de Naion (do inglês *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*) ou neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NOIA). Em 2005, a FDA recebeu 43 relatos de NOIA entre os usuários de fármacos contra a impotência: 38 para Viagra, 4 para Cialis e 1 para Levitra. O total de 43 relatos não foi considerado como um número alto, uma vez que mais de 23 milhões de homens usam Viagra isolado e

a NOIA é uma causa comum de perda de visão em norte-americanos idosos. Porém, a cegueira associada ao uso de um medicamento parece significativa e alarmante. A CBS News divulgou esses casos de cegueira relacionados ao uso de Viagra.³⁷ Na verdade, a CBS relatou um paciente que iniciou o uso de Viagra aos 57 anos de idade. Ele sentiu alterações na sua visão e, no fim, ficou cego do seu olho direito. Ele processou a Pfizer. Por isso, médicos e acadêmicos, junto com as companhias farmacêuticas e a FDA, interessaram-se em achar a resposta para a pergunta: os medicamentos usados para tratar DE causam cegueira em alguns pacientes? Caso positivo, em quais pacientes? A FDA lançou pesquisas e exigiu que os fabricantes desses medicamentos atualizassem suas bulas para que informassem sobre as pesquisas em resposta aos relatos de cegueira súbita em homens usando medicamentos para DE. Estudos farmacoepidemiológicos podem ser usados para determinar a frequência desse evento adverso e se ele é uma relação causal ou se outros fatores patológicos específicos do paciente são responsáveis pela cegueira.

Services (CMS) têm interesse em saber como o medicamento é usado no “mundo real”. Os resultados desses estudos podem ditar a política e direcionar as intervenções educacionais. Os planos de saúde são responsáveis por fornecer acesso aos medicamentos de qualidade, por um custo acessível, para diversos grupos da população. Os achados da farmacoepidemiologia podem indicar quando tomar decisões sobre os problemas de cobertura, intervenções educacionais e outras políticas. Além disso, a farmacoepidemiologia fornece uma maneira de avaliar as intervenções e as políticas que afetam a utilização dos medicamentos.

Indústria farmacêutica

Do mesmo modo, a indústria farmacêutica conduz a pesquisa farmacoepidemiológica. Por muitas razões, essas indústrias querem entender como um medicamento é prescrito, usado e quais são os desfechos, tanto positivos como negativos, que podem

ser atribuídos ao medicamento. Trabalhando com a FDA, a companhia pode usar essas informações para informar ao público e aos médicos sobre o produto, desenvolver intervenções para garantir o uso seguro na prática, procurar outras indicações para aprovação, identificar problemas para outros estudos e responder a questões legais. A seguir, é descrito um exemplo de como a companhia farmacêutica utiliza a farmacoepidemiologia para monitorar o uso dos medicamentos.

AstraZeneca desenvolveu um programa farmacoepidemiológico para complementar os dados seguros obtidos de ensaios clínicos aleatorizados e de sistemas de relatos espontâneos. Esse programa consistiu de nove estudos. Quatro destes avaliaram as características do novo paciente usuário de rosuvastatina, comparadas com novos usuários de outras estatinas em banco de dados automatizados. Outros quatro estudos foram de avaliação da segurança, que examinou as taxas de eventos adversos específicos em diferentes coortes de usuários de estatina, e de-

terminou os fatores de risco desses eventos. O outro estudo foi de monitoramento de evento-prescrição, que monitorou para eventos significativos registrados pelos profissionais de saúde, em geral, depois do início do tratamento com rosuvastatina. Esses estudos foram realizados na Grã-Bretanha, nos Estados Unidos, no Canadá e nos Países Baixos e coletivamente incluíram mais de 50 mil pacientes.³⁸

Profissionais de saúde

Em virtude de os farmacêuticos, médicos, enfermeiros, agentes de saúde pública e outros profissionais de saúde decidirem diariamente sobre o tratamento para os pacientes, eles também estão interessados nas pesquisas farmacoepidemiológicas. Os achados de muitos estudos farmacoepidemiológicos podem ajudá-los a tomar decisões com base nas informações tanto no nível do próprio paciente como no nível da população.

Acadêmicos

Acadêmicos, médicos ou não, também desejam conhecer o uso do medicamento em grandes populações. Em geral, eles realizam estudos farmacoepidemiológicos. Além disso, estão interessados em avançar a ciência e tentar refinar as técnicas e metodologias para encontrar as respostas às perguntas relacionadas à prática.

Advogados

O Estudo de Caso 1-2 sugeriu que os advogados e profissionais do sistema legal também consideram os estudos de farmacoepidemiologia úteis. Os achados dos estudos de farmacoepidemiologia podem ser usados como evidências de que determinado medicamento causou ou não um evento. Portanto, os profissionais do sistema legal, bem como os administradores de hospitais, as companhias farmacêuticas, os médicos e outros, que sabem das implicações de litígios, estão interessados nesses achados e reconhecem a importância da monitoração do uso dos medicamentos.

Consumidores e pacientes

Os pacientes e os grupos de defesa do paciente também confiam nos estudos de farmacoepidemiologia para aprender sobre a segurança e a efetividade dos medicamentos. Existem *websites*, como o Adverse Drug Reaction Electronic System (Sistema Eletrônico de Reações Medicamentosas Adversas) (<http://www.adverse-drug-reaction.net>), que fornecem um local para os pacientes consultarem informações se-

guras sobre medicamentos específicos. Os grupos de consumidores, como o Public Citizens (Cidadãos Públicos), também estão interessados nos achados e pressionam a FDA a agir com base nas informações desses estudos. A mídia também expõe sobre padrões de uso e de segurança dos medicamentos. Já citamos um exemplo, em relação ao Estudo de Caso 1-2: a CBS News publicou a história sobre os relatos sugerindo que alguns homens que usam Viagra foram acometidos por cegueira. Isso motiva a questão dos consumidores, bem como a dos grupos mencionados antes: Viagra causa cegueira em alguns pacientes? A pesquisa farmacoepidemiológica pode ser realizada para responder a essa questão.

Usuários internacionais

É importante mencionar que há muito empenho internacional em relação à farmacoepidemiologia. Não só nos Estados Unidos há interesse em compreender os padrões de uso e de segurança dos medicamentos em grandes populações, mas também os governos, os profissionais de saúde, os acadêmicos e outros, em todo o mundo, estão realizando estudos de farmacoepidemiologia. Na verdade, em 2008, quase um terço dos relatos recebidos pelo MedWatch da FDA foram enviados por pessoas de fora dos Estados Unidos.¹⁷ O programa The World Health Organization International Drug Monitoring Programme* também coleta dados de 30 países para ajudar a identificar problemas potenciais dos medicamentos.³⁹ Além disso, muitos países possuem bancos de dados ou registros nacionais que propiciam várias oportunidades para a pesquisa farmacoepidemiológica. Por exemplo, na Grã-Bretanha, existe o banco de dados General Practice Research Database.²³ Esse banco de dados contém dados clínicos, inclusive dados laboratoriais, diagnósticos, prescrições de medicamentos e outras informações clínicas.

PAPEL DOS FARMACÊUTICOS E DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE PÚBLICA NA FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Os farmacêuticos também expandem seu papel no sistema de saúde e são considerados especialistas em fármacos. Em virtude de a farmacoepidemiologia referir-se à maneira como os medicamentos afetam grandes populações, é natural que os farmacêuticos desempenhem um papel de destaque na farmacoe-

* N. de T. The World Health Organization International Drug Monitoring Programme – programa da OMS que disponibiliza um fórum aos países membros para colaborar na farmacovigilância.

pidemiologia. Os farmacêuticos são os primeiros a auxiliar na identificação das questões ou dos problemas que interessam à farmacoepidemiologia pesquisar mais. Por exemplo, o farmacêutico pode observar que poucos pacientes usuários de um medicamento apresentam um evento adverso, em seguida relatam o caso para o comitê de segurança de medicamentos do hospital, para o programa norte-americano MedWatch ou para uma companhia farmacêutica.

Embora muitos farmacêuticos providenciem a farmacoterapia aos próprios pacientes, as lições aprendidas dos encontros com o paciente podem ser usadas para desenvolver questões de pesquisa. É decisivo que os farmacêuticos identifiquem e relatem eventos medicamentosos adversos, para que possam ser estudados com o emprego das técnicas de farmacoepidemiologia. Hoje, médicos e farmacêuticos são responsáveis pela mais alta taxa de evento medicamento adverso relatado entre os profissionais de saúde.¹⁷ Considerando que os profissionais de saúde relatam muitos dos dados de eventos medicamentosos adversos, outro papel para eles é oferecer orientação sobre o desenvolvimento de formulários de relatos e de bancos de dados, que podem fornecer subsídios para os estudos de farmacoepidemiologia.

Farmacêuticos e profissionais de saúde pública serão usuários dos achados das pesquisas farmacoepidemiológicas. Eles podem aplicar os achados do estudo no nível do próprio paciente ou no nível das populações. Com a grande ênfase da medicina baseada em evidências, os profissionais deverão considerá-las no momento de escolher a terapia medicamentosa para cada paciente. Como alternativa, os achados dos estudos podem ser utilizados ao elaborar formulários para a população e para se definir pagamentos. Os profissionais podem trabalhar para os comitês de farmácia e terapêuticos, para os comitês de segurança do

paciente ou para outros grupos que exigem a revisão e consideração de estudos na tomada de decisões para com a instituição ou plano de saúde.

Muitas organizações de saúde e hospitais possuem programas de relato de reação medicamentosa adversa e programas de avaliação do uso de medicamentos. Em geral, os farmacêuticos conduzem avaliações do uso de medicamentos para produtos farmacêuticos que estão associados ao risco de desfechos adversos, as quais são de alto custo ou de grande volume. Eles podem aplicar os princípios da farmacoepidemiologia ao conduzir essas atividades. Por exemplo, o farmacêutico de um hospital ao coletar relatos de evento medicamentoso adverso pode estabelecer a necessidade de outros estudos na organização. O farmacêutico também pode usar um desenho de estudo de coorte para identificar a taxa de evento ou fatores de risco. Dessa forma, esse profissional pode usar esses achados para elaborar orientações ou restringir o uso de um medicamento na instituição. Também existe a possibilidade de os farmacêuticos averiguarem os pacientes que recebem um medicamento específico, que problemas estão ocorrendo, e se existe relação causal provável entre a exposição ao medicamento e os desfechos avaliados. Esses achados podem ser usados para instruir os profissionais que prescrevem medicamentos sobre a efetividade do medicamento e os problemas de segurança.

Farmacêuticos em funções no setor de saúde pública, bem como profissionais de saúde pública, em geral, estão interessados no que ocorre no “campo” (i.e., no “mundo real”). Por exemplo, muitos farmacêuticos e profissionais de saúde pública estão interessados na adesão ao tratamento. Eles podem monitorar as taxas de adesão ao tratamento e os resultados associados à adesão em uma grande po-



ESTUDO DE CASO 1-3

Farmacêuticos e farmacoepidemiologia⁴⁰

Um farmacêutico decidiu determinar a frequência, a severidade e a previsão de reações medicamentosas adversas (ADRs, do inglês *adverse drug reactions*) que levavam a hospitalizações em uma unidade de cuidados intensivos médicos (MICU, do inglês *medical intensive care unit*). Foi realizado um estudo prospectivo. O farmacêutico encontrou um total de 281 pacientes admitidos na unidade MICU em um período de 19 semanas. Dessas internações, 21 (7,5%) estavam rela-

cionadas a ADRs e 18 foram julgadas previsíveis. As interações medicamentosas foram a causa de 12 ADRs consideradas evitáveis. Para impedir as ADRs sérias, secundárias às interações fármaco-fármaco, foi necessário que o farmacêutico sugerisse às classes médica, farmacêutica e de enfermagem que atentassem para a polifarmácia e para a vigilância contínua dos medicamentos, além do fato de que as intervenções e políticas precisavam ser consideradas na instituição.

pulação. Esse tipo de estudo possibilita que outros profissionais tomem conhecimento da necessidade de uma intervenção educacional ou um programa de adesão para uma determinada população. Os farmacêuticos e os profissionais de saúde pública podem utilizar os achados dos estudos de farmacoepidemiologia para desenvolver intervenções baseadas em necessidades específicas da população.

Os farmacêuticos e os profissionais de saúde pública também têm a oportunidade de participar e conduzir pesquisas de farmacoepidemiologia. É óbvio que a preferência das companhias farmacêuticas, órgãos governamentais, planos de saúde e outras instituições será pelos profissionais de saúde com treinamento em farmacoepidemiologia. Aqueles com treinamento avançado estarão aptos a desenhar metodologias de estudos apropriadas e a aplicar seu conhecimento clínico no desenvolvimento de desenhos de estudos. Também serão capazes de avaliar as informações em grandes bancos de dados para responder a questões relacionadas à prática e, em seguida, divulgar os achados.

Está claro que a disciplina farmacoepidemiologia encontra-se em desenvolvimento. Um grande número de artigos relacionados à farmacoepidemiologia foram publicados na JAMA, no New England Journal of Medicine, no Pharmacotherapy e em outros jornais de farmácia e medicina relacionados com a farmacoepidemiologia.^{5,41} Acadêmicos e pesquisadores estão identificando novas metodologias e técnicas que podem ser usadas no estudo dos efeitos dos medicamentos em grandes populações. A International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), uma organização internacional dedicada ao avanço no campo da farmacoepidemiologia, incluindo farmacovigilância, estudos de utilização de medicamento, estudos de efetividade comparada e controle do risco terapêutico (<http://www.pharmacoepi.org>) está crescendo e expandindo suas atividades.⁴² As faculdades de farmácia, de saúde pública e de medicina estão incluindo a farmacoepidemiologia nas suas grades curriculares. Por exemplo, nos Estados Unidos, a Accreditation Council for Pharmaceutical Education (ACPE) exige que todos os estudantes de farmácia recebam algum treinamento em farmacoepidemiologia*.⁴³ Os profissionais de saúde são encorajados a aprender como aplicar os

princípios da epidemiologia no estudo do uso dos medicamentos e nos resultados em grandes populações e usar os repositórios de dados para identificar novos usos de medicamentos e/ou identificar problemas potenciais de segurança dos fármacos.

RESUMO

A farmacoepidemiologia é o estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos nas populações. Esse campo está em ascensão, pois, cada vez mais, tem sido reconhecida a sua importância para vários intervenientes entenderem mais sobre o uso dos medicamentos na prática. Para fornecer cuidados seguros e com uma melhor relação custo-eficácia, o governo, os pacientes, os formuladores de políticas e outros profissionais precisam compreender o uso dos medicamentos em um grande número de pessoas. As pesquisas farmacoepidemiológicas podem contribuir para os esforços de vigilância pós-comercialização, identificando novas indicações para os medicamentos, avaliando as intervenções, descrevendo as tendências de uso dos medicamentos e instruindo sobre a política. Por causa do potencial da farmacoepidemiologia, os profissionais de saúde precisam compreendê-la melhor e contribuir para seu progresso.

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO

1. Explicar o desenvolvimento dos medicamentos nos Estados Unidos e o processo de aprovação, incluindo seus pontos favoráveis e limitações.
2. Você acha que para os Estados Unidos é válido o custo do desenvolvimento de um banco de dados de âmbito nacional para estudar o efeito dos medicamentos em grandes populações? Justifique.
3. Cite alguns dos recursos usados, na atualidade, para aprender sobre a efetividade e a segurança do uso dos medicamentos no “mundo real”.
4. Elabore três questões relacionadas à prática que seriam do interesse de um farmacoepidemiologista.
5. Que tipo de postos de trabalho na farmacoepidemiologia poderão estar disponíveis para farmacêuticos ou profissionais de saúde pública no futuro? Quais competências seriam necessárias para os profissionais nelas interessados?
6. Na sua opinião, quais serão alguns dos pontos favoráveis e limitações dos estudos de pesquisa de farmacoepidemiologia?

* N. de R.T. No Brasil não há qualquer exigência quanto a isso. Somente algumas faculdades tem a disciplina de Farmacoepidemiologia e, em vários casos, esta não é uma disciplina obrigatória. Em algumas outras situações, alguns desses conteúdos são abordados em disciplinas de epidemiologia com abordagens clássicas ou voltadas, em parte, para a Farmácia.

REFERÊNCIAS

1. Strom BL, Kimmel SE. *Textbook of Pharmacoepidemiology*. West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd, 2006.
2. Wertheimer AI, Andrews KB. An overview of pharmacoepidemiology. *Pharm World Sci*. 1995;17(3):61-66.
3. Luo X, Doherty J, Cappelleri JC, Frush K. Role of pharmacoepidemiology in evaluating prescription drug safety in pediatrics. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(11):2607-2615.
4. Gordis L. *Epidemiology*, 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier Inc, 2009.
5. Etminan M, Samii A. Pharmacoepidemiology I: A review of pharmacoepidemiology study designs. *Pharmacotherapy*. 2004;24(8):964-969.
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-1259.
7. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: A clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140:795-801.
8. What is a medication error? National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention website. <http://www.nccmerp.org/about/MedErrors.html>. Accessed on December 15, 2009.
9. Prescription drug trends. The Henry Kaiser Family Foundation website. <http://www.kff.org>. September 2008. Accessed on January 10, 2009.
10. FDA-CDER approval times for priority and standard NMEs and new BLAs. The U.S. Food and Drug Administration website. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/default.htm>. Accessed November 10, 2009.
11. Pharmaceutical research and manufacturers of America –Pharmaceutical Industry Profile 2009. PhRMA website. <http://www.phrma.org>. April 2009. Accessed January 8, 2010.
12. Drugs. The U.S. Food and Drug Administration website. <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>. Accessed January 13, 2010.
13. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: New estimates for drug development costs. *J Health Econ*. 2003;22:151-185.
14. Vassilev ZP, Chu AF, Ruck B, et al. Evaluation of adverse drug reactions reported to a poison control center between 2000–2007. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;66:481-487.
15. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002. *Arch Intern Med*. 2005;165:1363-1369.
16. Hennessy S. Postmarketing drug surveillance: An epidemiologic approach. *Clin Ther*. 1998;20(suppl. C):C32-C39.
17. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. The U.S. Food and Drug Administration website. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>. Accessed January 13, 2010.
18. VAERS. The U.S. Department of Health and Human Services website. <http://vaers.hhs.gov/index>. Accessed January 27, 2010.
19. Colman E, Szarfman A, Wyeth J, et al. An evaluation of a data mining signal for amyotrophic lateral sclerosis and statins detected in FDA's spontaneous event reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(11):1068-1076.
20. Tufts Center for the Study of Drug Development. Drug safety withdrawals in the U.S. not linked to speed of FDA Approval. *Tufts Impact Rep*. 2005;7(5):1-4.
21. Bunniran S, McCaffrey DJ, Bentley JP, Bouldin AS. Pharmaceutical product withdrawal: Attributions of blame and its impact on trust. *Res Social Adm Pharm*. 2009;5:262-273.
22. Nardinelli C, Lanthier M, Temple R. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med*. 2008;359(1):95-96.
23. Garcia Rodriguez LA, Gutthann SP. Use of UK general practice research database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:419-425.
24. McMahon AD, MacDonald TM. Design issues for drug epidemiology. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(5):419-425.
25. Etminan M, Gill S, FitzGerald M, Samii A. Challenges and opportunities for pharmacoepidemiology in drug-therapy decision making. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(1):6-9.
26. Hennessy S. Use of health care databases in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):311-313.
27. Jha AK, DesRoches CM, Campbell EG, et al. Use of electronic health records in U.S. hospitals. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1628-1638.
28. FDA's Sentinel initiative. The U.S. Food and Drug Administration website. <http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/default.htm>. Accessed January 13, 2010.
29. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with

- schizophrenia: Population-based nested case-control study. *BMJ*. 2002;325:243-245.
30. Kabinoff GS, Toalson PA, Healy KM, McGuire HC, Hay DP. Metabolic issues with atypical antipsychotics in primary care: Dispelling the myths. *J Clin Psychiatry*. 2003;5:6-14.
 31. van den Brand MWM, Samson MM, Pouwels S, et al. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporos Int*. 2009;20:1705-1713.
 32. Margolis DJ, Hofstad MA, Strom BL. Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(8):753-759.
 33. Choudhry NK, Setoguchi S, Levin R, Winkel-mayer WC, Shrank WH. Trends in adherence to secondary prevention medications in elderly post-myocardial infarction patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(12):1189-1196.
 34. Pathak P, West DS, Martin BC, Helms M, Henderson C. Evidence-based use of second-generation antipsychotics in a state Medicaid pediatric population, 2001-2005. *Psychiatr Serv*. 2010;61(2):123-129.
 35. Egan R, Pomeranz H. Sildenafil (Viagra) associated anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:291-292.
 36. Pomeranz HD, Bhavsar AR. Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (Viagra): A report of seven new cases. *J Neurovirol*. 2005;25:9-13.
 37. Cosgrove-Mather B. Feds eye Viagra-blindness reports: Drug alters blood flow in body, may alter circulation to optic nerve. CBS Broadcasting Inc website. <http://www.cbsnews.com/stories/2005/05/26/eveningnews/main698124.shtml>. May 2006. Accessed January 13, 2010.
 38. Johansson S, Ming EE, Wallander M, et al. Rosuvastatin safety: A comprehensive, international pharmacoepidemiology program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(7): 454-461.
 39. Medicines: Safety, efficacy, and utilization. World Health Organization website. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/en/index.html. Accessed December 5, 2009.
 40. Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64: 1840-1843.
 41. Draugalis JR, Plaza CM. Emerging role of epidemiologic literacy. *Ann Pharmacother*. 2006;40(2):229-233.
 42. International Society for Pharmacoepidemiology website. <http://www.pharmacoepi.org>.
 43. Accreditation standards and guidelines for the professional program in pharmacy leading to the doctor of pharmacy degree. Accreditation Council for Pharmacy Education website. http://www.acpe-accredit.org/pdf/ACPE_Revised_PharmD_Standards_Adopted_Jan152006.pdf. January 2006. Accessed January 13, 2010.

