

## REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS COMO DETERMINANTES DA ADMISSÃO HOSPITALAR

GRACE PFAFFENBACH\*, OLGA MARIA CARVALHO, GUN BERGSTEN-MENDES

Trabalho realizado no Departamento de Farmacologia e de Clínica Médica, Disciplina de Medicina Interna, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP.

**RESUMO – OBJETIVO.** A frequência de reação adversa a medicamentos (RAM) como determinante da hospitalização não está bem documentada na literatura médica brasileira. Objetivou-se determinar esta frequência, documentando o padrão de uso de medicamentos antes da hospitalização.

**MÉTODOS.** O estudo foi realizado em um hospital escola de atenção terciária à saúde. Constatou-se duas fases distintas, sendo a primeira a análise dos dados disponíveis a respeito dos diagnósticos que levaram à admissão hospitalar na enfermaria de Medicina Interna durante o ano de 1997. Após esta análise, foi realizado em 1999 o monitoramento intensivo das RAMs de pacientes internados durante quatro meses e o registro dos medicamentos usados nos 15 dias que antecederam a internação e os padrões de morbidade dos pacientes da enfermaria.

**RESULTADOS.** Em 1997, ocorreram 938 internações, 53,4% de

pacientes masculinos, com 1,1 diagnóstico por internação e nenhum diagnóstico de RAM. Na segunda fase do estudo, dos 135 pacientes, 52% do sexo feminino, 92% usaram medicamentos antes da internação, e destes, 42% se auto-medicaram nos 15 dias anteriores à internação. A média de uso de medicamentos foi de 3,7. RAM foi responsável por ou teve participação em 6,6% das internações.

**CONCLUSÕES.** O monitoramento intensivo de pacientes estimula a notificação de RAM e serve como um recurso didático importante na formação dos profissionais de saúde quanto ao uso racional de medicamentos.

**UNITERMOS:** Uso racional de medicamentos. Reação adversa a medicamentos. Farmacoepidemiologia. Farmacologia clínica. Farmacovigilância.

### INTRODUÇÃO

O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem várias facetas. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos, e por outro lado podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, reação adversa a medicamento (RAM) é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas<sup>1</sup>. Portanto, não se incluem entre as RAM as *overdoses* (acidentais ou intencionais) e a ineficácia do medicamento para o tratamento proposto.

Para minimizar os riscos de RAM e os custos com a utilização de medicamentos, estes devem ser usados de maneira racional. O uso racional implica em algumas premissas que o clínico deve ter incorporado em sua prática habitual. Estas premissas são: os pacientes devem receber o tratamento farmacológico mais adequado, ou seja, com a dose mínima eficaz e pelo período de tempo correto; é preciso ter certeza do diagnóstico e compreender a fisiopatologia da doença; é preciso compreender a farmacologia das alternativas farmacoterapêuticas disponíveis; é necessário estabelecer metas para avaliação da eficácia e da segurança do tratamento, e ter predisposição de alterar a terapêutica instituída quando esta se mostrar ineficaz ou tóxica<sup>2</sup>.

O estudo sistemático de RAM ou farmacovigilância tem por objeto a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos riscos dos efeitos adversos dos medicamentos, e seus instrumentos de investigação podem ser clínicos, epidemiológicos, experimentais ou diagnósticos<sup>3</sup>. Estes conhecimentos são importantes para que se possa usar de modo racional um fármaco, promovendo uma terapêutica mais adequada às necessidades dos pacientes,

evitando riscos desnecessários. Muitos efeitos adversos a medicamentos são raros, e sua toxicidade não é previsível através de experimentos em animais ou de ensaios clínicos controlados. Então, o objetivo principal de um monitoramento de reações adversas a medicamentos é definir, o mais rápido possível, a capacidade de um medicamento produzir efeitos indesejáveis<sup>1</sup>.

Farmacovigilância hospitalar pode ser desenvolvida usando-se vários métodos. Um método clássico é a monitorização intensiva de pacientes<sup>1,4</sup>. Este método tem como vantagens o registro de todos os eventos ligados ao paciente, reunindo dados completos e confiáveis, além da presença nas unidades de internação de profissionais com experiência em farmacologia clínica e, capazes de estabelecer o elo de ligação entre as cadeiras de ciências básicas e as cadeiras clínicas, favorecendo a racionalização da terapêutica. Talvez, a maior vantagem deste método seja a atividade educativa, que pode ser desenvolvida durante a execução do programa, tornando a equipe de saúde mais familiarizada com o diagnóstico de RAM, sensibilizada para futuramente notificar espontaneamente a ocorrência de RAM.

#### \*Correspondência:

Departamento de Farmacologia Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP – CEP: 13083-970  
Campinas – SP – Fone: (19) 3788 7185  
Fax: (19) 3289 2968 – e-mail: gbmendes@osite.com.br

Reações adversas a medicamentos representam parte considerável dos custos médicos. Estima-se que cerca de 3% a 8% das internações em enfermarias de Medicina Interna são relacionadas com RAM<sup>5,6</sup>, contudo nas diferentes especialidades médicas e dependendo da forma como as RAMs são analisadas, a frequência de RAM como causa de admissão hospitalar poderá variar de 3% a 40%<sup>5-9</sup>. Recentemente, vários estudos vêm alertando para a importância clínica e ou econômica dos estudos sistemáticos sobre RAM<sup>5-16</sup>. Todas as informações conhecidas sobre RAM como causa de hospitalização são provenientes de países com características demográficas, sociais e com organização dos sistemas de saúde diferentes da realidade brasileira. Pesquisa através do MEDLINE e LILACS mostrou não haver trabalhos brasileiros que relacionem o padrão de uso de medicamentos antes de internação hospitalar e a frequência com que RAM é motivo de internação. Existe, então, necessidade de se conhecer o perfil de uso de medicamentos antes da hospitalização bem como de conhecer a frequência das RAMs que resultam em internação e que têm, portanto, importante impacto socioeconômico. O estudo sistemático das RAMs poderá alterar as informações disponíveis sobre a segurança dos medicamentos.

Este estudo teve por objetivos avaliar de modo sistemático a contribuição de RAM para a admissão hospitalar dos pacientes internados em uma enfermaria de Medicina Interna de um hospital escola, e descrever o uso de medicamentos nos 15 dias anteriores à hospitalização.

## MÉTODOS

### Modelo de observação

O estudo foi desenvolvido em duas fases. Inicialmente, foi feita uma avaliação dos padrões de morbidade dos pacientes internados na enfermaria de Medicina Interna de um hospital geral de ensino durante o ano de 1997, utilizando o sistema de registro do hospital. Nesta análise inicial, levantou-se o sexo e o diagnóstico de admissão hospitalar.

Após a descrição da causa principal de admissão hospitalar, foi desenvolvida em 1999 a segunda fase, o monitoramento intensivo de pacientes, um estudo no qual os pacientes internados na mesma enfermaria de Medicina Interna foram acompanhados desde a admissão hos-

pitalar até sua alta. Foram descritos os padrões de morbidade, o perfil de uso de medicamentos nas duas semanas anteriores à internação, e a frequência e a natureza de RAM que levaram à internação. Durante quatro meses consecutivos de observação, foram acompanhados todos os pacientes que atenderam os critérios de inclusão. Os critérios de inclusão do estudo foram: ter idade igual ou superior a 13 anos; assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; ser a primeira internação do paciente no período de observação. Os critérios de exclusão foram: ter sido transferido de outro hospital e ou de outra enfermaria; internações por tempo inferior a 72 horas; dados insuficientes. A adesão primária ao tratamento prescrito antes da internação foi avaliada considerando-se as informações fornecidas pelos pacientes durante a entrevista, que utilizou um questionário estruturado orientado por sintomas, e comparou-as com as informações existentes no prontuário médico e com as obtidas através das receitas médicas emitidas por outros serviços de saúde e que foram fornecidas pelos próprios pacientes.

### Crítérios de classificação

Os pacientes foram classificados em não-idosos e idosos. Idosos são aqueles com idade igual ou superior a 65 anos de idade<sup>17</sup>. Os não-idosos foram estratificados em dois subgrupos: 13-44 e 45-64 anos. Os critérios para avaliação de RAM foram os estabelecidos pelo algoritmo de Naranjo<sup>18</sup>. Somente as RAMs definitivas foram consideradas. Os medicamentos foram classificados de acordo com a *Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) Classification Index*, desenvolvido pelo *Norwegian Medicinal Depot*, sendo recomendado pelo *WHO-DURG (Drug Utilization Research Group)*, para ser utilizado em estudos de utilização de medicamentos<sup>19,20</sup>. Os diagnósticos dos pacientes foram classificados pela Classificação Internacional de Doenças. Em 1997, foi utilizada a 9ª (CID-9) revisão, e em 1999 a 10ª (CID-10) revisão.

### Análise estatística

Foi utilizado o teste do Qui-Quadrado com correção de Yates e as técnicas de regressão, quando aplicável.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

## RESULTADOS

Na primeira fase do estudo, foi registrado que ao longo do ano de 1997 ocorreram 938 internações, 437 (46,6%) eram do sexo feminino. Neste ano, a enfermaria contava com 28 leitos ativos e uma média de 78 internações por mês. A proporção do número de diagnósticos por internação foi de 1,1. Os diagnósticos de admissão hospitalar mais frequentes foram doenças cardiovasculares (18,4%); doenças das glândulas endócrinas, da nutrição, do metabolismo e transtornos imunitários (14,3%); neoplasias (10,7%); doenças infecciosas e parasitárias (8,2%). O diagnóstico de RAM não foi encontrado entre os diagnósticos de admissão hospitalar.

Durante a segunda fase do estudo foram avaliados os 135 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, sendo 70 do sexo feminino (52%). A média de idade foi de 49,3 (DP ± 17,9; 13 – 86). A média de escolaridade da população estudada foi de 5,1 anos de estudo (DP ± 4,2; 0 – 18). O nível de escolaridade não influenciou de modo significativo a qualidade das informações.

Os diagnósticos que mais frequentemente levaram à internação são apresentados na Tabela 1, distribuídos por sexo e estrato etário não-idoso/idoso. Na Figura 1, está apresentado o número de diagnósticos por paciente distribuído nos estratos etários.

Cento e vinte e quatro pacientes (92,2%) informaram que haviam utilizado medicamentos nos 15 dias anteriores à internação. Destes, 67 (54%) pacientes utilizaram apenas medicamentos prescritos, 34 (27,4%) utilizaram medicamentos prescritos e também se automedicaram, e 23 (18,6%) utilizaram apenas medicamentos por automedicação. A média de uso de medicamentos foi de 3,7 medicamentos por paciente (Tabela 2). Os quatro medicamentos mais utilizados durante os 15 dias antes da admissão ao hospital foram: dipirona, furosemida, captopril e diclofenaco (Tabela 3). As três condições clínicas mais frequentes que levaram à automedicação foram: cefaléia (19 pacientes, com 11 pacientes usando dipirona), gripe (13 pacientes, com oito pacientes usando dipirona) e azia (11 pacientes, com sete pacientes usando antiácidos com bicarbonato de sódio). Nos 15 dias que antecederam a internação, a adesão ao tratamento foi observada em 82% dos pacientes entrevistados.

Figura 1 – Distribuição do número de diagnósticos por pacientes segundo estrato etário

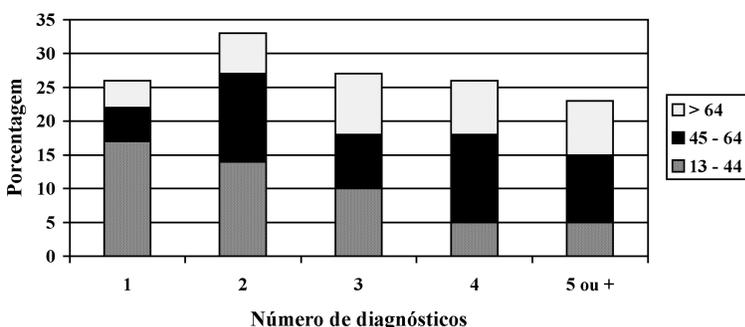


Tabela 1 – Distribuição dos seis diagnósticos de internação hospitalar mais frequentes segundo sexo e estrato etário não-idoso/ idoso

CID-10 Capítulo*	Masculino		Feminino		Total
	< 64	> 64	< 64	> 64	
IX	12(34%)	7(20%)	9(26%)	7(20%)	35(26%)
VIII	6(35%)	1(6%)	9(53%)	1(6%)	17(12%)
XXI	4(23%)	4(23%)	9(53%)	-	17(12%)
IV	5(46%)	-	6(54%)	-	11(8%)
XIII	2(20%)	-	8(80%)	-	10(7%)
X	3(33%)	2(22%)	1(11%)	3(33%)	9(7%)

\* – Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas

IX – Doenças do aparelho circulatório

X – Doenças do aparelho respiratório

XIII – Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo

VIII – Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório não classificados em outra parte

XXI – Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde

Tabela 2 – Distribuição do número de medicamentos prescritos e ou utilizados como automedicação nos 15 dias anteriores à internação segundo estratos etários

Idade	Medicamentos prescritos/número de pacientes	Automedicação/número de pacientes	Total de medicamentos	Total de pacientes †	Média de Medicamentos
13 – 44	102/35	43/25	145	49	3,0
45 – 64	138/39	36/20	174	43	4,0
>64	115/27	24/12	139	32	4,3
<b>Total</b>	<b>355/101</b>	<b>103/57</b>	<b>458</b>	<b>124</b>	<b>3,7</b>

† 34 (27%) pacientes tiveram os dois tipos de exposição

Reação adversa a medicamentos foi responsável ou teve participação em 6,6% das internações (nove pacientes), sendo que 88,8% dos pacientes com RAM eram do sexo feminino (Tabela 4). Os medicamentos do sistema cardiovascular (classe C da ATC) foram responsáveis por 66,6% das RAMs encontradas.

## DISCUSSÃO

Ao se comparar o perfil de morbidade dos pacientes nas duas fases do estudo, foi possível verificar que ele vem se mantendo constante. As diferenças encontradas entre as duas fases no que se refere ao número de diagnósticos são marcantes, ficando evidente que as infor-

mações presentes nos sistemas de informação do hospital subestimam a complexidade dos pacientes, pois não fornecem as co-morbidades. Os dados de admissão hospitalar que estão no sistema do hospital são fontes potenciais de informação, no entanto precisam ser melhor trabalhados para que a qualidade do dado gerado possa servir para futuras pesquisas. O estudo sistemático das morbidades e das co-morbidades mais frequentes nesta enfermaria permitiu compor o panorama de sua complexidade e para revelar que as RAM não eram notificadas. Contudo, a documentação completa dos diagnósticos de RAM só foi possível a partir dos dados coletados na segunda fase do estudo.

O uso de medicamentos antes da internação mostrou-se pequeno, especialmente se comparado ao de outros estudos<sup>21,22</sup>. Apesar de alguns estudos relatarem que idosos e mulheres usam mais medicamentos, isto não foi observado neste estudo<sup>23,24</sup>. Como se trata de um hospital escola, é razoável esperar que a racionalidade nas decisões terapêuticas prevaleça na maioria das diversas unidades de atendimento. Outra explicação para a pequena quantidade de medicamentos usados poderia ser a não adesão ao tratamento proposto. Entretanto, a avaliação da adesão primária ao tratamento foi feita a partir de entrevistas que questionavam quais medicamentos foram utilizados, e mostrou alto nível de adesão. Esta elevada adesão poderia, ao menos em parte, estar relacionada com a forma como os pacientes são acompanhados nesta disciplina, pois a maior parte dos pacientes internados provém do ambulatório geral de adultos, onde a interação médico-paciente é estimulada e cria-se um forte vínculo entre o médico residente e seu paciente. Este vínculo, quando trabalhado de forma positiva, reforça a probabilidade de o paciente apresentar maior adesão aos tratamentos prescritos. Ao estratificar o grupo de não-idosos em dois subgrupos, foi possível evidenciar que com o aumento da idade, o número de diagnósticos por paciente aumentou (Figura 1) sem um aumento paralelo no uso de medicamentos (Tabela 2). Uma das preocupações no desenho do estudo era que o nível de escolaridade pudesse ser um fator limitante da qualidade das informações, pois a população atendida poderia não informar corretamente e de modo completo o uso de medicamentos. Isto não aconteceu. A auto-

**Tabela 3 – Distribuição dos oito medicamentos mais usados antes da internação de acordo com a idade**

Medicamento (ATC)	Idade			
	Total	13 - 44	45 - 64	> 64
dipirona (N02BB02)	42 (9,2%)	24 (57,1%)	11 (26,2%)	7 (16,7%)
furosemida (C03CA01)	29 (6,3%)	6 (20,7%)	12 (41,4%)	11 (37,9%)
captopril (C09AA01)	18 (3,9%)	2 (11,0%)	8 (44,5%)	8 (44,5%)
diclofenaco (M01AB05)	18 (3,9%)	12 (66,6%)	3 (16,7%)	3 (16,7%)
digoxina (C01AA05)	15 (3,3%)	2 (13,3%)	7 (46,7%)	6 (40,0%)
dipirona em associação com psicolépticos (N02BB52)	13 (2,8%)	5 (38,5%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)
nifedipina (C08CA05)	12 (2,6%)	5 (41,7%)	3 (25,0%)	4 (33,3%)
metoclopramida (A03FA01)	11 (2,4%)	7 (63,6%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)

**Tabela 4 – Reações adversas a medicamentos relacionadas com a admissão hospitalar**

Sexo	Idade	Medicamento	Tipo de reação
f	54	captopril	insuficiência renal aguda
f	86	captopril	prurido
f	51	enalapril	insuficiência renal aguda
f	41	metildopa	hipotensão ortostática
f	47	furosemida	uremia
f	53	metformina	hepatotoxicidade
f	21	heparina	rash
f	22	dipirona	angioedema
m	51	digoxina	intoxicação com níveis séricos normais

medicação também não pareceu ser excessiva e, contrariando a crença disseminada, foi na maioria das vezes racional, para o alívio de sintomas comuns que geralmente não requerem uma visita ao médico.

A proporção de pacientes com diagnóstico de RAM na segunda fase do estudo (1999) é semelhante àquela observada em outros trabalhos<sup>5-16</sup>. Apesar da distribuição equitativa dos pacientes em relação ao sexo, verificou-se que RAM foi muito mais freqüente nas mulheres, o que tem sido amplamente divulgado na literatura<sup>25</sup>. Considerando que nenhum diagnóstico de RAM foi registrado no ano de 1997, documenta-se a subnotificação de RAM. Observou-se durante a execução da segunda etapa que RAM, mesmo quando diagnosticada e tratada como tal, não é registrada como diagnóstico com código próprio, previsto na CID-10. A presença constante do investigador favoreceu, em muitas ocasiões, a discussão sobre quais as opções terapêuticas mais racionais e sobre a relevância de identificar e notificar RAM na prática clínica diária. Vários estudos servem para corroborar esta observação, mostrando a importância do profissional de far-

macologia clínica integrado à equipe de saúde para que se observe um uso mais racional dos medicamentos<sup>26-28</sup>. Este tipo de intervenção vem sendo preconizada especialmente nas escolas médicas, onde é possível influenciar o aluno que está sendo formado<sup>29</sup>. O monitoramento intensivo de pacientes, como forma de farmacovigilância hospitalar, tem como principal benefício o seu potencial educativo, contribuindo para estimular os futuros notificadores de RAM, para que em um futuro próximo, possa existir um sistema de notificação espontânea de RAM.

### CONCLUSÕES

Apesar de o estudo mostrar que o uso de medicamentos antes da internação aumenta com a idade, não foi verificada diferença estatística. O nível de escolaridade dos pacientes não teve influência na qualidade das respostas fornecidas, não influenciando a coleta dos dados. Verificou-se um aumento do número de diagnósticos com o aumento da idade. Os pacientes admitidos nesta enfermaria usavam, em média, um número pequeno de medicamentos nos 15 dias anteriores a sua internação. Um bom nível de adesão aos

tratamentos propostos foi verificado entre os pacientes entrevistados e automedicação não pareceu ser abusiva. Mulheres notadamente apresentaram mais RAM que homens, característica que vem sendo relatada em vários estudos. Monitoramento intensivo de pacientes tem um potencial educativo que não pode ser desprezado, colaborando para o uso racional de medicamentos e racionalização de custos com a saúde.

### SUMMARY

#### DRUG ADVERSE REACTIONS LEADING TO HOSPITAL ADMISSION

**BACKGROUND.** Few studies have addressed how often adverse drug reactions cause hospital admissions in Brazil. This study was carried out in a university hospital looking for the patterns of drug utilization before hospital admission and the frequency of adverse drug reactions.

**METHODS.** The study was developed in two steps. The first step evaluated the hospital admission morbidity patterns at an Internal Medicine ward during 1997, using the hospital register system. The second step was carried out in 1999 when a hospital-based intensive monitoring program was performed during a 4 months period. Patients admitted to this ward were interviewed for the drugs used during 15 days before admission, their morbidity patterns were described in detail, and the possibility of adverse drug reactions being the cause of hospital admission was evaluated.

**RESULTS.** During 1997, of the 938 patients admitted to the Internal Medicine ward, 46.6% were female patients, and a mean of 1.1 diagnosis per hospital admission was recorded. No adverse drug reaction was found. During the hospital-based intensive monitoring, of the 135 patients studied, 52% were female, 92% had used at least one drug before the hospital admission, and 42% had used self-medication. The mean of utilized drug was 3.7. Adverse drug reaction was the cause of or contributed to 6.6% of the hospital admissions.

**CONCLUSIONS.** Hospital-based intensive monitoring stimulates the reporting of drug adverse reactions and is an important resource for training in rational drug use. [Rev Assoc Med Bras 2002; 48(3): 237-41]

**KEY WORDS:** Adverse drug reaction. Pharmacovigilance. Pharmacoepidemiology. Clinical pharmacology. Rational use of drugs.

**REFERÊNCIAS**

1. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Report of a WHO meeting. Geneva: WHO; 1969. p. 1-24. (Technical Report Series, n.425)
2. Nierenberg DW, Melmon KL. Introduction to clinical pharmacology. In: Melmon KL, Morrelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW, editors. Melmon & Morrelli's - clinical pharmacology: basic principles. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1992. p. 1-51.
3. Bégaud B, Arias LHM. Diccionario de farmacoepidemiologia. Barcelona: Masson S.A.; 1997. p. 61.
4. Jick H, Miettinen OS, Shapiro S, Lewis, GP, Sikind V, Slone D. Comprehensive drug surveillance. JAMA 1970; 213: 1455-60.
5. Einaron TR. Drug-related hospital admissions. Ann Pharmacother 1993; 27: 832-40.
6. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based study. Br J Clin Pharmacol 1992; 33: 61-8.
7. Glazener FS. Adverse drug reactions. In: Melmon KL, Morrelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW, editors. Melmon & Morrelli's - clinical pharmacology: basic principles. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1992. p. 977-1011.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5.
9. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabillet M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 301-8.
10. Classen DC, Pestonik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1997; 277: 301-6.
11. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. JAMA 1995; 274: 29-34.
12. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse reactions in two Swiss departments of internal medicine. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 158-67.
13. Major S, Badr S, Bahlawan L, Hassan G, Khogaoghlanian T, Khalil R, et al. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence, associations, and relation to self-medicating behavior. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 450-61.
14. Manesse CK, Derckx FHM, Ridder MAJ, Man In 't Veld AJ, Van Der Cammen TJM. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. Age Aging 2000; 29: 35-9.
15. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. BMJ 2000; 320: 1036.
16. Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Bégaud B. Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments. Presse Med 2000; 29: 111-4.
17. World Health Organization. The uses of epidemiology in the study of the elderly. Report of a WHO Scientific Group on the Epidemiology of Aging. Geneva: WHO; 1984. p. 1-84. (Technical Report Series, n.706)
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
19. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, editors. Principios de epidemiología del medicamento. 2a ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993. p. 67-93.
20. Capellà D. Descriptive tools and analysis. In: Dukes MNG, editor. Drug utilization studies: methods and uses. Copenhagen: WHO Regional Publications; 1993. p. 55-78. (European Series, n.45)
21. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. J Intern Med 1990; 228: 83-90.
22. May FE, Fuller S, Stewart RB. Drug use and adverse reactions prior to and during hospitalization. J Am Pharm Assoc (Wash) 1977; 17: 560-98.
23. Inman B. 30 years in postmarketing surveillance. A personal perspective. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1993; 2: 239-58.
24. Skegg DCG, Doll R, Perry J. Use of medicines in general practice. Br Med J 1977; 1: 1561-3.
25. Gharaibeh MN, Greenberg HE, Waldman SA. Adverse drug reactions: a review. Drug Info J 1998; 32: 232-338.
26. Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach: a randomized controlled trial of academically based "detailing". N Engl J Med 1983; 308: 1457-63.
27. Soumerai SB, Avorn J. Predictors of physician prescribing change in an educational experiment to improve medication use. Med Care 1987; 25: 210-21.
28. Schlienger RG, Lüscher TF, Schoenenberger RA, Haefeli WE. Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. Pharm World Sci 1999; 21: 110-5.
29. Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 1-6.

Artigo recebido: 23/05/2001  
 Aceito para publicação: 20/12/2001

## À BEIRA DO LEITO

Envie sua contribuição para esta nova seção da RAMB, que apresenta perguntas com respostas objetivas sobre condutas práticas. Sua colaboração é muito importante para nós.

**Ramb - Rua São Carlos do Pinhal, 324 - CEP 01333-903  
 São Paulo - SP - Tel.: (11) 3266-6800 - ramb@amb.org.br**