

PACIENTES COMO FONTE DIRETA DE INFORMAÇÕES SOBRE REAÇÕES ADVERSAS EM MEDICAMENTOS

Mitchell, A.S.;
Henry, D.A.;
Sanson-Fisher, R.;
O'Connell, D.L.*

INTRODUÇÃO

A pesar dos muitos cuidados tomados para aperfeiçoar o sistema de vigilância aos medicamentos na fase de comercialização (1-5), a contribuição dos pacientes é muito pequena (6-9). Um extensivo sistema de monitoração centralizada, baseado no relato de pacientes e de baixo custo, pode permitir uma rápida identificação de reações sintomáticas de alguns novos medicamentos. Como o sistema deve ser avaliado sistematicamente antes da implantação em qualquer escala, um estudo piloto foi conduzido para investigar a confiabilidade e validade dos pacientes relatores.

RESULTADOS

Durante cerca de dois meses, 20 comunidades farmacêuticas distribuíram 267 questionários a pacientes consecutivos, com prescrições para amoxicilina (139) ou trimetoprima-sulfametoxazol (128). 109 entre 136 formulários com informações de reações adversas e 97 entre 131 formulários combinados contendo ou não informações de reações adversas foram retornados, dando uma taxa de 77% de resposta. Do total de 176 pacientes entrevistados por tele-

fone, 30 não puderam ser entrevistados, 11 não tinham telefone, 8 tinham telefone mas não puderam ser contactados e 11 recusaram ser entrevistados. Em geral, pacientes que receberam os formulários combinados e aqueles que receberam somente os formulários para descrição de reações adversas parecem ser similares.

CONFIABILIDADE E VALIDADE DOS RELATÓRIOS DE EVENTUALIDADES

As respostas contidas em 83 relatórios de eventualidades completos foram analisados. Foram recebidas 2694 respostas (97%), para 2739 depoimentos; 419 (16%) dos depoimentos relataram respostas indicando anormalidade ou modificação no organismo. A concordância entre o que foi relatado no formulário de eventualidades e a resposta do mesmo depoimento, proposta ao mesmo paciente durante as entrevistas por telefone, foi 85%. Isto sugere que o relatório de eventualidades é confiável ($\kappa = 0.56$). Respostas mais positivas foram conseguidas com questões suplementares durante as entrevistas telefônicas e estão refletidas na modesta sensibilidade dos relatórios de eventualidades (54%). A especificidade foi alta (94%) e se uma eventualidade foi anotada no relatório, provavelmente foi confirmada na entrevista telefônica. Não existiram diferenças apreciáveis quan-

do os dados foram analisados por sexo ou idade.

CONCORDÂNCIA ENTRE PACIENTES E PAINEL DE ESPECIALISTAS

Estes dados foram retirados de 1019 relatórios de eventualidades clínicas durante as entrevistas telefônicas. A maioria das eventualidades foram relatadas por pacientes adoentados. Através dos especialistas a maioria das eventualidades foram relacionadas com o tratamento dos pacientes atendidos. Estudos estatísticos indicaram que a concordância na qual as desordens estomacais, da cabeça e de sono relacionadas com o tratamento foram fracas.

COMPARAÇÃO ENTRE RELATÓRIO DE REAÇÕES NOTIFICADAS E RELATÓRIO DE EVENTOS

Os relatórios de eventos apresentaram sensibilidade mais alta que os relatórios de reações notificadas para reações adversas, quando comparados com julgamento de especialistas no conjunto de eventos relatados. Ao contrário, possuem mais baixa especificidade e mais baixo valor de predição positiva que os formulários de reações relatadas.

DISCUSSÃO

O interesse primário deste estudo foi verificar se os pacientes podem ser persuadidos a relatar

(*) Faculty of Medicine, University of Newcastle, Royal Newcastle Hospital, Newcastle, New South Wales, Australia 2300. Mitchell, A.S., et al., BPHARM, research pharmacist; David A. Henry, FRCP, senior lecturer in clinical pharmacology; Rob Sanson-Fisher, PHD, professor of behavioural medicine. Centre for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Royal Newcastle Hospital, Newcastle, New South Wales. Dianne L. O'Connell, PHD, lecturer in biostatistics. Correspondence to: Mr Mitchell.

(**) Extraído de: Mitchell et al. *Br.Med.J.*, v. 297, p. 891-93, 1988. (Prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira - UNESP - Araraquara - SP)

suas experiências durante o tratamento com medicamento de modo realista e válido para outro grupo que aqueles em que foram prescritos medicamentos para eles. Os resultados sugerem que os pacientes cumpriram com o que foi solicitado, com uma taxa de resposta de 77%, obtida somente após lembranças por telefone. Isto seria impraticável num estudo mais amplo. As condições do estudo foram ótimas, visto que os pacientes eram principalmente jovens e receberam tratamentos curtos com medicamentos com efeitos colaterais conhecidos.

A maioria dos eventos relatados foram relacionados a pacientes adoentados. Isto indica a interferência que pode ser esperada num sistema baseado num compreensível relatório de eventos descritos por pacientes. A baixa taxa de "verdade" para reações adversas mostra que a concordância entre pacientes e especialistas não está relacionada com o tempo do tratamento. Deve-se salientar o fato de que os pacientes foram conservativos em atribuir eventualidades clínicas em seu tratamento. Além disso, como eles não concordam com os especialistas em que as doenças de pele e intestino estão relacionadas com seu tratamento isto sugere que suas respostas não foram influenciadas por conselhos prévios de familiares, médicos ou farmacêuticos. Este conservadorismo nos relatórios de reações é importante. Uma notável tramitação nos relatórios de reações é a baixa sensibilidade dos mesmos para detectar reações adversas verdadeiras. A alta sensibilidade do relatório de eventos provavelmente mostra que este é o melhor sistema de detecção, ainda que o

valor de predição positiva foi baixo, em parte, porque muitos dos eventos foram relacionados com pacientes adoentados. A taxa de eventos foi alta ao longo de nossos pacientes, os quais estavam geralmente sofrendo de infecções agudas, que podem ser diminuídas durante o monitoramento do medicamento usado para tratar outras condições.

A QUALIDADE DA INFORMAÇÃO INFLUI NA QUALIDADE DA RESPOSTA

Embora a participação direta dos pacientes no relatório de eventos tenha sido descrita previamente, ela é um dos únicos dois caminhos para avaliar os relatórios dos pacientes para reações adversas. Como nossas conclusões diferem dos estudos de Fisher *et al.*, as razões requerem um exame. Fisher *et al.* descreveram que nos Estados Unidos pacientes entrevistados foram treinados e identificados para receber o medicamento em estudo. Ele comparou os resultados de uma questão simples "abertas/fechadas", sobre reações adversas (análogas ao nosso relatório de reações) com entrevistas sistemáticas conduzidas com cada paciente após as questões "abertas/fechadas" (análogo ao nosso relatório de eventos). Usando uma medida de validade, a qual interpretamos como fonte de informação similar à fornecida pelo valor de predição positivo, eles apresentaram que questões "abertas/fechadas" foram mais prometedoras que questões sistemáticas em identificar reações verdadeiras. Com base nisso, comparamos questões "abertas/fechadas" iniciadas pelo centro com relatórios de eventos clínicos adversos iniciados pelo paciente e

feito por telefones de chamada gratuita ao centro de monitoração. Concluindo que os métodos são geralmente adequados para identificar reações reais e que os relatórios iniciados pelos pacientes são de fácil transação, eles recomendaram a vigilância aos medicamentos baseados nos relatórios iniciados pelos pacientes. Nossos dados também apresentaram que os relatórios de reações dos pacientes possuem maior valor de predição positiva que seus relatórios de eventos, mas eles são relativos à aparente baixa sensibilidade do sistema, o que depende inteiramente da iniciativa do paciente. Além disso, a falha de ajuste entre pacientes e o painel de especialistas em atribuir reações adversas ao tratamento com medicamentos é inquietante e pode indicar que relatórios voluntários de pacientes sobre reações adversas conhecidas foram pobres em qualidade. Possivelmente pacientes nos Estados Unidos foram melhor informados que os da Austrália, sobre quais reações aos medicamentos são esperadas durante o tratamento, o que irá aperfeiçoar a qualidade dos relatórios. Isto pode aumentar o nível de concordância entre as visões dos pacientes e especialistas. Contudo, isto não aumenta necessariamente a habilidade do sistema em gerar dados sobre reações adversas atribuídas a novos medicamentos.

Nos próximos anos os pacientes irão provavelmente participar mais das decisões com vistas às prescrições e seu conhecimento dos medicamentos irá provavelmente aumentar, particularmente se eles forem providos com folhetos de informações. Esta tendência, bem-vinda, pode ser acompa-

nhada por pedidos de grupos consumidores em relatar diretamente reações adversas suspeitas. Informações voluntárias por profissionais da saúde, para monitorar centros, raras vezes identificam previamente reações adversas não esperadas, mas detalhes clínicos e informações compreensíveis incluindo resultados laboratoriais são essenciais para uma avaliação minuciosa e suas causas. Nossa experiência sugere que relatórios de reações por pacientes não irão contribuir muito para isto.

Nossos dados apresentam a confiança e a validade descritos nos relatórios de eventos. Além

disso não estamos seguros do valor da vigilância aos medicamentos baseada na informação de pacientes. Pensamos que uma experiência em larga escala com relatos de eventos iniciados por pacientes é justificada. Se o formulário para informação de eventos for distribuído rotineiramente por comunidades farmacêuticas, milhares de relatórios podem ser obtidos para os medicamentos mais amplamente utilizados. Os relatórios serão mais eficientemente manuseados se formulários completos de pacientes puderem ser processados por sistema automático de leitura. Se as respostas forem avaliadas de pacientes que

receberam medicamentos com indicações similares, e possivelmente, de população que não tomou qualquer tipo de medicamento, as informações podem ser tabeladas para grupos de eventos, em particular para sistemas do corpo. A necessidade de detalhes irá prevenir muitas interpretações clínicas, mas o sistema será de baixo custo e de forte ajuda para a identificação fácil de reações adversas. Se um novo caso de efeito colateral for observado ele pode ser confirmado ou explicado usando-se o sistema nacional convencional de monitoração para relatórios voluntários de profissionais da área da saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - COLIN-JONES, D.G.G.; LANGMAN, M.J.S.; LAWSON, G.D.Ht.; VESSEY, M.P. Postmarketing Surveillance of the Safety of Cimetidine: Mortality during Second, third, and Fourth Years of Follow up. *Br.Med.J.*, v. 291, p. 1484-8, 1985.
- 2 - INMAN, W.H.W. Postmarketing Surveillance of Adverse Drug Reactions in General Practice. II. Prescription-event Monitoring at University of Southampton. *Br.Med.J.*, v. 282, p. 1216-7, 1981.
- 3 - CROMBIE, I.K.; BROWN, S.V.; HAMLEY, J.G. Postmarketing Drug Surveillance by Recording Linkage in Tayside. *J. Epidemiol. Community Health*, v. 38, p. 226-31, 1984.
- 4 - STROM, B.L.; CARSON, J.L.; MORSE, M.L.; LeROY, A.A. The Computerized online Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System: a new Resource for Postmarketing Drug Surveillance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v. 38, p. 359-64, 1985.
- 5 - JICK, H.; MADSEN, S.; NUDEMAN, P.M.; PERERA, D.R.; STERGACHIS, A. Postmarketing Follow-up at Group Health Cooperative of Peget Sound. *Pharmacotherapy*, v. 4, p. 99-100, 1984.
- 6 - FISHER, S.; BRYANT, S.G.; KLUGE, R.M. Detecting Adverse Reactions in Postmarketing Surveillance: interview Validity. *Drug Information Journal*, v. 21, p. 173-183, 1987.
- 7 - FISHER, S.; BRYANT, S.G.; SLOVITZ, B.L.; KLUGE, R.M. Patient-initialized Postmarketing Surveillance: a Validation Study. *J. Clin. Pharmacol.*, v. 27, p. 843-54, 1987.
- 8 - BORDEN, E.K.; LEE, J.G. A methodological Study of Postmarketing Drug Evaluation using Pharmacy-based Approach. *J. Chronic. Dis.*, v. 35, p. 803-16, 1982.
- 9 - LUSCOMBE, F.A. Methodological Issues in Pharmacy-based Postmarketing Surveillance. *Drug Information Journal*, v. 19, p. 269-74, 1985.
- 10 - FLEISS, J.L. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2 ed. New York: Wiley, 1981. p. 217-18.
- 11 - FEINSTEIN, A.R. Clinical Biostatistics XXXI. On the Sensitivity, Specificity, and Discrimination of Diagnostic tests. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v. 17, p. 104-16, 1975.