Uso racional de medicamentos: temas selecionados

4

ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº 4
Brasília, Março de 2004

Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida?

Lenita Wannmacher

Resumo

Apesar do surgimento e da disponibilização de vacinas e antimicrobianos eficazes, os germes continuam ganhando a batalha nas doenças infecciosas. Estas ainda acarretam mortes e expressiva morbidade, especialmente em países em desenvolvimento. Uma das causas de tal situação consiste no surgimento e na disseminação de resistência microbiana, que tende a aumentar mediante uso indiscriminado de antimicrobianos. Este sério problema afeta a saúde individual e coletiva, sendo real preocupação nos que lidam com a saúde pública. Muitas razões movem os prescritores a recomendar abusivamente os antibióticos. A grande disponibilidade desses medicamentos, acompanhada de publicidade pouco judiciosa, acentua o uso abusivo. Com isso se mantêm ou agravam as doenças infecciosas, aparecem mais reações adversas, usam-se alternativas antimicrobianas mais onerosas e se produzem mais hospitalizações. Com uso irracional de antibióticos, o desenvolvimento de futura resistência é fácil de prever por ser inevitável. Antibioticoterapia apropriada significa não usar antimicrobianos na ausência de indicação, nem em esquema errado ou por tempo demasiado. Ao escolher um antibiótico, os prescritores devem preocupar-se com os interesses presentes e futuros dos pacientes.

"Los medicamentos constituyen al mismo tiempo el mayor de los logros y el mayor de los fracasos de la modernidad."
Federico Tobar[1]

Introdução

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS)[2], as infecções causam 25% das mortes em todo o mundo e 45%, nos países menos desenvolvidos. O uso de antimicrobianos para essas situações tem magnitude calculada[3].

- Mais de 50% das prescrições se mostram inapropriadas.
- 2/3 dos antibióticos são usados sem prescrição médica em muitos países.
- 50% dos consumidores compram o medicamento para 1 dia, 90% compram-no para período igual ou inferior a 3 dias.
- Mais de 50% do orçamento com medicamentos são destinados aos antimicrobianos.

Os antibióticos correspondem a 12% de todas as prescrições ambulatoriais[4]. Isso gera dispêndio de 15% dos 100 bilhões de dólares gastos anualmente com medicamentos5.

Nos Estados Unidos há 160 milhões de prescrições escritas de antibióticos (30 prescrições/100 pessoas/ano), correspondendo a 25 mil toneladas de antibióticos, das quais cerca de 50% destinam-se a pacientes e o restante é usado em animais, agricultura e aquacultura6.

A prevalência das infecções e o conseqüente consumo dos medicamentos para tratá-las acarretam muitos erros de prescrição, relacionados a incerteza diagnóstica e desconhecimento farmacológico. Há problemas de indicação, seleção e prescrição de antimicrobianos. Há ainda o uso de antibióticos como medicamentos sintomáticos. É comum o não reconhecimento de que antimicrobianos são medicamentos específicos e, portanto, só eficazes para determinados agentes infecciosos. Levantamentos realizados em 1997 e 1996 mostraram que médicos generalistas ingleses e médicos de família canadenses desconheciam as necessidades de antibióticos em rinite purulenta[7] e faringite[8], respectivamente.

Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

Nos Estados Unidos, calcula-se que 50% dos usos sejam inadequados, correspondendo a tratamento desnecessário de bronquites, faringites e infecções de trato respiratório superior de etiologia viral 6,9. Cerca de 50% a 66% de todas as prescrições de antibióticos para crianças e adultos direcionam-se a tratamento de infecção de trato respiratório superior e bronquite, condições quase sempre de etiologia viral. Estima-se que somente 35% dos pacientes estejam infectados com estreptococos do grupo A. Se isso fosse levado em conta e corrigido, haveria economia de 6 milhões de prescrições de antibióticos. Além disso, calcula-se que entre 10% e 50% das prescrições ambulatoriais de antibióticos sejam desnecessárias.

Fatores que podem influenciar a seleção do medicamento

Além da falta de informação, o prescritor tem o desejo de satisfazer o paciente e sofre a pressão exercida pelos fabricantes que induzem o uso do que é mais novo e mais caro. As expectativas dos pacientes influenciam a prescrição médica. Os pacientes muitas vezes sentem-se no direito de receber um "remédio" que produza cura imediata. Algumas vezes, exigem medicamento injetável. Antibiótico é considerado como a panacéia universal. A falsa impressão de eficácia é reforçada nas infecções autolimitadas, como as virais. A prescrição de antibiótico serve para encurtar a consulta (menor possibilidade de contágio, maior número de consultas por hora) e evitar nova consulta e realização de culturas diagnósticas (medida econômica dos planos de saúde)10. Medo do litígio por erro ou displicência médica é fator concorrente de uso de antibióticos nos Estados Unidos.

Em âmbito hospitalar, prescritores com menor experiência clínica (internos e residentes) tomam mais freqüentemente as decisões terapêuticas e se sentem pressionados por casos agudos de alta complexidade. A prioridade é evitar o desastre nas 24 horas seguintes, alvo supostamente alcançado com o uso de "antibióticos de amplo espectro ou a cacofonia de vários antibióticos de pequeno espectro em associação" [10]. Outro fato comum é a repetição automática de prescrições, fazendo com que a duração de um curso de antibiótico se prolongue além do racional, como visto em dois estudos de utilização em hospitais universitários brasileiros [11, 12]. A gravidade das infecções favorece o uso de terapia empírica, o que serve para selecionar cepas microbianas resistentes.

Resistência: conseqüências do uso abusivo e irracional

A grande disponibilidade de antimicrobianos, acompanhada de publicidade pouco judiciosa, acentua o uso abusivo. Este tem como conseqüência o surgimento de efeitos adversos que correspondem a 23% de todas as reações adversas encontradas em hospital[13]. O custo dessas, das hospitalizações e da resistência bacteriana (necessidade de alternativas mais onerosas) chega a 1,3 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos[14].

A resistência microbiana refere-se a cepas de microrganismos que são capazes de multiplicar-se em presença de concentrações de antimicrobianos mais altas do que as que provêm de doses terapêuticas dadas a humanos. O desenvolvimento de resistência é fenômeno biológico natural que se seguiu à introdução de agentes antimicrobianos na prática clínica. O uso desmedido e irracional desses agentes tem contribuído para o aumento daquele problema. As taxas de resistência variam localmente na dependência do consumo local de antimicrobianos.

A resistência bacteriana é preocupação mundial, sendo objeto das mais atuais publicações sobre antimicrobianos. Estes constituem os únicos medicamentos que influenciam não apenas o paciente em tratamento, mas todo o ecossistema onde ele está inserido, com repercussões potenciais profundas[10]. O uso de antibióticos em infecções virais leva ao aumento de resistência de S. pneumoniae e outros patógenos causadores de infecções na comunidade[15]. E, como diz Hart, bactérias não reconhecem fronteiras internacionais, de modo que a resistência bacteriana assume dimensão intercontinental[15].

A chamada pressão antibiótica – referente à relação entre extensão de uso de antibióticos e seleção de cepas resistentes - é assunto polêmico [6,16]. O contínuo uso de antimicrobianos tem aumentado a resistência de várias bactérias a antimicrobianos comuns. Em estudo de coorte[17] - realizado em 271 pacientes e com seguimento de 3810 dias – resistência a Pseudomonas aeruginosa foi de 10% em relação a imipenem, piperacilina, ciprofloxacino e ceftazidima, mostrando que sobra elenco restrito para sua erradicação. Imipenem e ceftazidima apresentaram, respectivamente, o maior e o menor risco de resistência. É possível que a espécie seja resistente a mais agentes, além dos testados neste estudo.

Há ainda evidência limitada que avalie se a redução de prescrição de antibiótico diminui o desenvolvimento de resistência[9]. Isso aconteceu na Finlândia em 1996, onde eficiente campanha diminuiu a resistência de estreptococos do grupo A aos macrolídeos (19% em 1993 para 8,6% em 1996) [18]. A limitação de consumo só reduz a resistência microbiana quando é suficientemente ampla e se prolonga por tempo suficiente[19]. O emprego de medidas de saúde pública (vacinação, saneamento, cuidados com a água de uso) também pode lograr a redução da disseminação de infecções por germes resistentes[3].

Em 1992, Cohen[20] fez previsões pessimistas, mas longe de serem meramente especulativas:

- O uso inadequado de antibiótico em um paciente pode reduzir a eficácia em outro paciente devido à seleção de organismos resistentes.
- O desenvolvimento de futura resistência é fácil de prever por ser inevitável.

- Já que há ausência de evidência direta de que o uso de um antimicrobiano em particular cause resistência, e desde que o uso de todos os antibióticos gera resistência, o mais prudente é evitar o uso abusivo e inapropriado desses fármacos.
- Usar antibioticoterapia apropriadamente é a única justificativa para submeter o paciente ao risco de efeitos adversos e a população ao risco de aumentada resistência.

Antibioticoterapia apropriada significa não usar antimicrobianos na ausência de indicação, nem em esquema errado ou por tempo demasiado. Ao escolher um antibiótico, os prescritores devem preocupar-se com os interesses presentes e futuros dos pacientes[21].

Uso racional: por quê deve ser um compromisso de todos?

É necessário definir claramente o impacto global do problema de resistência sobre mortalidade, morbidade e custos com a saúde[22]. A resistência microbiana é problema mundial. Se medidas nacionais forem tomadas em uma minoria de países, o efeito total será muito pequeno. O custo anual das infecções causadas por germes resistentes é de 4-5 milhões de dólares nos Estados Unidos. O impacto econômico da resistência bacteriana afeta diferentemente os atores do processo de uso/fornecimento de antimicrobianos[22].

- Prescritor: tem o custo da ineficácia da terapia convencional, com eventual perda de pacientes.
- Paciente: tem o custo da doença não solucionada e de eventual morte; onera-se com a exigência de medicamento alternativo, usualmente mais caro.
- Sistema público de saúde: gasta excessivamente, desequilibrando recursos geralmente escassos.
- Visão social: há redução de fonte de saúde (infecções mais graves, menos fármacos eficazes) para a população.
- Indústria farmacêutica: estímulo para o desenvolvimento de novos produtos. É o único segmento que lucra.

A contenção da resistência somente será alcançada mediante o uso racional de antimicrobianos em medicina humana e uso não-humano. No entanto, medidas de contenção nem sempre levam a menores custos, e o uso de outros antimicrobianos pode ter impacto negativo nos desfechos clínicos. Na contenção da resistência microbiana devem colaborar prescritores e dispensadores, pacientes e público, governos, sociedades profissionais, indústria farmacêutica, indústrias de aquacultura, agricultura e horticultura[2].

Medidas que podem contribuir para evitar ou diminuir a resistência

O controle da resistência microbiana depende de[3]:

- Desenvolvimento de novos medicamentos
- Desenvolvimento de vacinas
- Detecção do perfil de resistência microbiana em hospitais
- Implementação de medidas de controle de infecção hospitalar
- Desenvolvimento de protocolos terapêuticos para infecções prevalentes
- Treinamento de estudantes de graduação das áreas da saúde no diagnóstico e no manejo de infecções comuns
- Programas educacionais para usuários no sentido de prevenir infecção (imunização) e diminuir a transmissão (lavagem de mãos, higiene com os alimentos)
- Manutenção da qualidade de laboratórios de análises microbiológicas
- Promoção do uso racional de antimicrobianos
- Dispensação de antibióticos somente com prescrição médica
- Autorização de comercialização somente para antibióticos que atendam a padrões internacionais de eficácia, segurança e qualidade[23]

Essas intervenções devem constituir prioridade nacional, fazendo parte das agendas governamentais e de agências de fomento, com alocação de recursos para implementá-las e avaliá-las[3].

Durante a Conferência Européia sobre Uso de Antimicrobianos, em 2001, David Byrne asseverou que o problema da resistência microbiana não vai ser contornado pelo contínuo desenvolvimento de novos fármacos, mas pela urgente preocupação com a imediata redução do uso desnecessário e inapropriado dos antibióticos[24].

Tanto a OMS quanto a OPAS têm feito acirradas campanhas com o fito de evitar o crescimento da resistência bacteriana. Nas Américas, a OPAS criou uma rede de vigilância sobre a sensibilidade a antibióticos de patógenos intestinais (Salmonella, Shigella e Vibrio cholera), importantes agentes causais de diarréias[25].

A OMS está dando suporte à realização de projetos pilotos direcionados à contenção de resistência bacteriana em países em desenvolvimento[3].

No início dos anos 40 do século XX, iniciava-se a "era antibiótica", que parecia destinada a vencer a grande batalha contra as infecções, erradicando doenças e aumentando significativamente a expectativa de vida. Prescritores e usuários maravilharam-se com o "presente" dos antibióticos, mas deturparam-no mediante uso indiscriminado[26]. Nos primórdios do novo século, esses mesmos antibióticos estão no bojo de uma guerra atual e futura – a da resistência microbiana – que será perdida, a menos que haja conscientização global sobre a gravidade do problema e adoção de sérias estratégias para contê-lo. Mais um desafio mundial!

Referências Bibliográficas

1. TOBAR, Federico. Los medicamentos y la promesa incumplida de la medicina moderna. **Boletín del Programa de Investigación Aplicada de Isalud,** [S.l.], v.1, n.1, p. 1, 2001.

2. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. anti-infective drug resistance surveillance and containment. Disponível em: http://www.who.int/emc/amr.html. Acesso em: 27 mar 2001.

3. HOLLOWAY, K. **WHO activities to contain antimicrobial resistance and promote Drug and Therapeutic Committees.** Geneva: World Health Organization, Departament of Essential Drugs and Medicines Policy, 2003. (Palestra)

4. MCCAIG, L. F.; HUGHES, J. M. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. **JAMA,** [S.l.], v. 273, p. 214-219, 1995.

5. PHELPS, C. E. Bug/drug resistance: sometimes less is more. **Med Care,** [S.l.], v. 27, p. 194-203, 1989.

6. WENZEL, R. P.; EDMOND, M. B. Managing antibiotic resistance. **N Engl J Med,** [S.l.], v. 343, p. 1961-1963, 2000.

7. SCHWARTZ, R. H. et. al. Antimicrobial prescribing for acute purulent rhinitis in children: a survey of pediatricians and family practitioners. **Pediatr Infec Dis J,** [S.l.], v. 16, p. 185-190, 1997.

8. MCISAAC, W. J.; GOEL, V. Sore throat management practices of Canadian family physicians. **Fam Pract,** [S.l.], v. 14, p. 34-39, 1996.

9. BELONGIA, E. A.; SCHWARTZ, B. Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients. **BMJ,** [S.l.], v. 317, p. 668-671, 1998.

10. AVORN, J.; SOLOMON, D. H. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. **Ann Intern Med,** [S.l.], v. 133, p. 128-135, 2000.

11. WANNMACHER, L. et. al. Análise da real versus a adequada utilização de vancomicina no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Revista HCPA,** [S.l.], v. 13, n. 1, p. 26-32, 1993.

12. SILVA, A. B. et. al. Utilização de ceftriaxona no hospital universitário de Passo Fundo. R**evista Médica do Hospital São Vicente de Paulo,** [S.l.], v. 11, p. 26-29, 2000.

13. CLASSEN, D. C. et. al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. **JAMA,** [S.l.], v. 266, p. 2847-2851, 1991.

14. OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT. **Impacts of antibiotic-resistant bacteria:** (OTA-H-629). Washington DC: US Government Printing Office, 1995.

15. HART, C. A. Antibiotic resistance: an increasing problem? **BMJ,** [S.l.], v. 316, p. 1255-1256, 1998.

16. AUSTIN, D. J.; KRISTINSSON, K. G.; ANDERSON, R. M. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. **Proc Natl Acad Sci USA,** [S.l.], v. 96, p. 1152-1156, 1999.

17. CARMELI, Y. et. al. Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. **Antim Agents Chemother,** [S.l.], v. 43, p. 1379-1382, 1999.

18. SEPPALA, H. et. al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. **N Engl J Med,** [S.l.], v. 337, p. 441-446, 1997.

19. STEINKE, D.; DAVEY, P. Association between antibiotic resistance and community prescribing: a critical review of bias and confounding in published studies. **Clin Infect Dis,** [S.l.], v. 33, Suppl 3, p. S193-205, 2001.

20. COHEN, M. L. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. **Science,** [S.l.], v. 257, p. 1050-1055, 1992.

21. LEIBOVICI, L.; SHRAGA, I.; ANDREASSEN, S. How do you choose antibiotic treatment? **BMJ,** [S.l.], v. 318, p. 1614-1618, 1999.

22. MCGOWAN, J. E. Economic impact of antimicrobial resistance. **Emerg Infect Dis,** [S.l.], v. 7, n. 2, special issue, mar-apr 2001

23. OPS. Red de vigilancia a los antibióticos en las américas enfrenta su uso excesivo e inapropiado. http://www.paho.org/spanish/dpi/press. [Acessado em 29/03/2001]

24. Carmeli, Y., Eichelberger, K., Soja, D., Dakos, J., Venkataraman, L., DeGirolami, P., Samore, M. Failure of quality control measures to prevent reporting of false resistance to imipenem, resulting in a pseudo-outbreak of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa. **J Clin Microbiol,** 1998, 36(2): 595-597.

25. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Red de vigilancia a los antibióticos en las Américas enfrenta su uso excesivo e inapropiado.** Disponível em: http://www.paho.org/spanish/dpi/press. Acesso em: 29 mar. 2001.

26. SMITH, R. Action on antimicrobial resistance. **BMJ,** [S.l.], v. 317, p. 764-770, 1998.

Glossário em Investigação Farmacológico-clínica - II

Erro aleatório, inerente a toda observação, é influenciado pelo acaso. Pode ser minimizado, mas nunca completamente evitado. Estatística é a ciência que avalia o erro aleatório.

Erro alfa ou de tipo I é a probabilidade de ser apontada diferença entre grupos, inexistente na realidade. Só pode acontecer em estudos que concluem pela diferença entre grupos.

Erro beta ou do tipo II é a probabilidade de dizer que não há diferença entre os grupos quando, na realidade, ela existe. Só pode ser cogitado quando não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados, tendo maior risco de ocorrência em experimentos com pequena amostragem.

Erros sistemáticos ou vieses *(biases)* decorrem de problemas no delineamento do estudo. Podem ocorrer ao selecionar amostra, aferir desfechos ou quando outras variáveis se associam ao fator em estudo.

Fator de risco é atributo presente no indivíduo ou no ambiente, associado a aumento de incidência de um evento.

Incidência *(Incidence)* é medida de freqüência de doença, correspondendo ao número de novos casos ou eventos que ocorrem durante um período específico de tempo em população em risco de desenvolvimento de doença ou eventos no mesmo período de tempo.

Intervalos de confiança (IC) constituem medida de dispersão. Levam em conta a variação de amostra para amostra, definindo uma faixa de valores em que provavelmente está incluída a média (ou a proporção) da população de origem. Quando se fala em intervalo de confiança de 95% (IC95%), pode-se afirmar que há probabilidade de 95% de que o intervalo obtido inclua o real valor da média (ou proporção) da população. A probabilidade de esse valor não estar no referido intervalo é de apenas 5%. O intervalo de confiança também pode ser calculado para dados apresentados como risco relativo (RR) ou razão de chances (RC ou

OR = odds ratio em inglês. Nesse caso, se o intervalo englobar o valor 1 - que representa ausência de risco - infere-se que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais. Segue-se raciocínio similar para dados apresentados sob a forma de tamanho de efeito. Se o intervalo de confiança engloba o valor zero (ausência de efeito), conclui-se pela aceitação da igualdade entre grupos.

Nível de significância do teste estatístico (nível a) corresponde à taxa de erro de tipo I ou alfa que o estudo se propõe a tolerar. Usualmente é estabelecido em 0,05 ou 0,01, ou seja, a probabilidade de afirmar que há diferença significativa entre os grupos, quando na verdade ela não existe, é igual ou inferior a 5% ou 1%, respectivamente.

Número de pacientes que é necessário tratar (*number needed to treat = NNT)* corresponde ao número de pacientes que necessita ser tratado por período determinado de tempo para que ocorra um evento de interesse.

Número de pacientes que é necessário tratar para se detectar dano *(NND; number needed to harm=NNH)*número de pacientes tratados no ensaio clínico que determinou o aparecimento de um dano.

Poder estatístico é a probabilidade de um experimento detectar diferença significativa quando ela realmente existe. Quanto maior o poder do estudo, maior é a probabilidade de detectar diferença realmente significativa. O poder estatístico suficiente para evitar erro beta é usualmente superior a 80% (0,8).

Prevalência *(Prevalence)*é a proporção da população que apresenta a doença ou a condição em um ponto no tempo (prevalência no ponto ou prevalência-ponto) ou em qualquer momento durante um período de tempo (prevalência no período).

Probabilidade - valor P - é a quantificação da probabilidade de que as diferenças observadas também possam ser decorrentes de erro aleatório. Determina-se valor máximo aceitável de que os resultados sejam fruto do acaso. Se a probabilidade for muito pequena (menor do que 1% ou 5%, representada, respectivamente, por P<0,01 ou P<0,05), assume-se que a intervenção ou a exposição gerou duas populações diversas.

Randomização objetiva produzir grupos com características semelhantes, de tal forma que as diferenças detectadas ao final do estudo só possam ser atribuídas à intervenção. Os indivíduos da

amostra são aleatoriamente alocados para uma intervenção (medicamentosa ou de outra natureza) ou seu controle.

Razão de chances, razão de odds, risco relativo estimado, razão de produtos cruzados (odds ratio = OR) é a medida de associação dos estudos de casos e controles. Avalia a chance de exposição entre os casos comparativamente à chance de exposição entre os controles. Se a freqüência de exposição for maior entre os casos, o resultado excederá a 1, indicando risco. Valores inferiores a 1 indicam proteção.

Risco relativo (RR) é a medida de associação utilizada em estudos de coorte e de intervenção. Corresponde à comparação das incidências do evento observado em indivíduos expostos e não-expostos.

Significância farmacológico-clínica corresponde à aplicação pragmática dos resultados de uma investigação com validades interna e externa.

Tamanho da amostra permite maior poder estatístico, pois, aumentando o tamanho da amostra observada, diminui-se a dispersão dos dados e, portanto, a amplitude do intervalo de confiança. Maiores amostras fornecem melhor estimativa dos parâmetros da população de origem, diminuindo a probabilidade de ocorrer erro de amostragem. Arbitrariamente, poder de 0,8 (probabilidade de detectar diferenças significativas = 80%) é visto como suficiente para detectar certo tamanho de efeito.

Testes estatísticos apontam para presença ou ausência de diferença estatisticamente significativa entre as amostras estudadas. Há duas possibilidades de acerto em testes estatísticos: (a) os grupos estudados são realmente diferentes; (b) os grupos realmente se comportam de forma semelhante. Há também duas possibilidades de erro: (a) o teste detecta diferença entre grupos que, na realidade, são similares, propiciando conclusão "falsamente positiva"; (b) o teste estatístico conclui pela não-diferença entre grupos que são de fato diferentes, levando à conclusão "falsamente negativa".

Validade externa de um estudo corresponde à possibilidade de generalização para outras amostras ou populações.

Validade interna em um estudo é atingida quando as evidências de associação (ou sua falta) têm mínima chance de dever-se ao acaso e não existem erros sistemáticos.

BIBLIOGRAFIA

FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Capítulo 3: Fundamentos de Bioestatística. In: FUCHS FD, WANNMACHER L (eds.). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.** 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. [no prelo].

FUCHS, Sandra Costa; FUCHS, Flávio Danni. Capítulo 2: Métodos de Investigação Farmacológico-clínica. In: FUCHS FD, WANNMACHER L (eds.). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.** 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. [no prelo].

Nº 5 - Depressão maior: da descoberta à solução

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2003. Todos os direitos reservados.
É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.
As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400
Site: http://www.opas.org.br/medicamentos
E-mail: webmaster.hse@bra.ops-oms.org

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:
Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS
Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica:
Norberto Rech - Ministério da Saúde
Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS
Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher
Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha
Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS
Normalização: Centro de Documentação (CEDOC) - OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:
Antonio de Pádua Pithon Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados
é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Organização Pan-Americana da Saúde
Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde

Ministério da Saúde
BRASIL UM PAÍS DE TODOS GOVERNO FEDERAL

ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.