Universidade Estadual de Maringá
Departamento de Estatística
Programa de Pós-graduação em Bioestatística

Jessica Suzana Barragan Alves

Análise de reações adversas a medicamentos procinéticos e antieméticos por regras de associação

Maringá - PR
Maio de 2019

Jessica Suzana Barragan Alves

Análise de reações adversas a medicamentos procinéticos e antieméticos por regras de associação

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioestatística do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Bioestatística.
Orientadora: Prof.ª Dr.ª Andrea Diniz
Coorientador: Prof. Dr. Josmar Mazucheli

Universidade Estadual de Maringá - UEM

Departamento de Estatística-DES

Programa de Pós-Graduação em Bioestatística

Maringá - PR

Maio de 2019

.

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá – PR., Brasil)

Alves, Jéssica Suzana Barragan

A474a Análise de reações adversas a medicamentos procinéticos e antieméticos por regras de associação/ Jéssica Suzana Barragan Alves. -- Maringá, 2019.

69 f.: il. color., figs., tabs.

Orientadora: Prof.a. Dr.a. Andrea Diniz.
Coorientador: Prof. Dr. Josmar Mazucheli.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-graduação em Bioestatística, 2019.

1. Mineração de dados. 2. Regra de associação. 3. Algoritmo APRIORI. 4. Farmacovigilância. 5. Medicamentos – Efeitos adversos. I. Diniz, Andrea, orient. II. Mazucheli, Josmar, coorient. III. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Bioestatística. III. Título.

CDD 22. ED.570.15195

Jane Lessa Monção CRB9/1173

JÉSSICA SUZANA BARRAGAN ALVES

Análise de reações adversas a medicamentos procinéticos e antieméticos por regras de associação

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioestatística do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Bioestatística.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Andrea Diniz
Universidade Estadual de Maringá - UEM

Prof. Dr. Thiago Gentil Ramires
Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR

Prof. Dr. Jorge Juarez Vieira Teixeira
Universidade Estadual de Maringá - UEM

Maringá, 28 de maio de 2019.

Dedico à minha família,
com muito amor e gratidão.

Agradecimentos

A Deus, por ouvir minhas orações e iluminar o meu caminho para que eu conseguisse chegar até aqui.

Aos meus pais Olivio e Maria, por não medirem esforços na educação dada a mim e as minhas irmãs. Pelos exemplos de honestidade e força. Por terem trabalhado muito, todos os dias, para dar um futuro melhor para suas filhas.

As minhas irmãs Rafaela e Tayla, por apoiarem minhas escolhas e incentivaram a nunca desistir. Pela amizade, paciência e companheirismo. A minha sobrinha Maria Fernanda pelos momentos de descontração e por todo carinho.

Ao meu namorado e confidente Gustavo Dartibale, por sempre se fazer presente nos meus dias. Pela parceria, companheirismo e por todo o amor.

A minha orientadora Professora Andrea Diniz, por ter me recebido gentilmente e ter acreditado no meu potencial. Pelos conselhos, pela disponibilidade. Por incentivar meu crescimento profissional e por dividir comigo suas experiências e seus conhecimentos.

Ao meu coorientador Professor Josmar Mazucheli, por ter se disponibilizado a coorientar-me, e por todos os chacoalhões que me impulsionaram a terminar esse mestrado.

Ao Soltero, Larissa e Helen, pela disponibilidade e pelas sugestões para o enriquecimento do trabalho.

Aos companheiros de jornada, Naiara, Patricia, Talita, Mônica, Everton, Vinicius, Roney e todos os outros que de certa forma tornaram essa caminhada mais leve, dividindo frustrações e conhecimentos. Por todo apoio e companheirismo.

As minhas amigas Vanessa, Eloisa,Talita e Lais, por me ajudarem quando precisei, por escutarem todas as minhas lamentações e impulsionar a continuar.

Enfim, obrigada a todos que acreditaram em mim!

Resumo

A classe de medicamentos dos procinéticos e antieméticos são prescritos, em geral, para o tratamento de distúrbios da motilidade gastrointestinal, refluxo gastroesofágico e prevenção de vômito. Como o uso dessa classe de medicamentos é frequente, encontrar possíveis associações entre o aumento do risco de aparecimento de eventos adversos e os medicamentos, em pacientes debilitados ou susceptíveis, é de extrema importância para o aprimoramento de ações de saúde pública. Este trabalho tem por objetivo explorar associações desconhecidas entre os medicamentos da classe dos procinéticos e antieméticos, os eventos adversos, a idade, o gênero dos pacientes e os desfechos dos eventos adversos. Para isso, realizamos uma mineração por regras de associação a partir o banco de dados do sistema FAERS (FDA Adverse Event Report System). Como resultados foi encontrado associado ao medicamento ondansetrona eventos adversos relacionados a doenças do aparelho circulatório, respiratório e doenças nutricionais, endócrinas e metabólicas; para o medicamento metoclopramida, eventos relacionados ao sistema circulatório para a faixa etária idoso; o medicamento bromoprida se mostrou aparentemente mais seguro que os medicamentos metoclopramida e ondansetrona para a faixa etária neonatos. Foi concluído que a mineração de dados pelo algoritmo APRIORI é eficaz como uma ferramenta da farmacovigilância, pois além de comprovar o que já se conhecia na literatura, encontrou novas associações entre os medicamentos e os eventos adversos.

Palavras-chave: mineração de dados, regra de associação, algoritmo *APRIORI*, procinéticos, farmacovigilância.

Abstract

The class of drug medications and antiemetics is generally prescribed for the treatment of disorders of gastrointestinal motility, gastroesophageal reflux and prevention of vomiting. As the use of this class of drugs is frequent, the service is debilitating or susceptible, it is of extreme importance for the improvement of public health actions. The aim of this paper is to explore the alternatives between drugs in the class of drugs and antiemetics, adverse events, age, gender of patients and outcomes of adverse events. For this, it is necessary to perform a mining by association rules of the FAERS (FDA Adverse Event Report System) system database. The consequences were associated with the digestive, respiratory and infectious, endocrine and metabolic; for the drug metoclopramide, event related to the circulatory system for the elderly age group; the bromopride drug was shown to be safer than metoclopramide and ondansetron for the neonatal age group. It has been presenting a data mining by APRIORI algorithm is effective as a pharmacovigilance, as well as to prove the existing knowledge in the literature, new therapies between drugs and adverse events.

Keywords: Data mining, association rule, *APRIORI* algorithm, prokinetics, pharmacovigilance.

Lista de ilustrações

Figura 1 – ASCII - Diagrama de relação dos blocos de dados (ERD). 23
Figura 2 – Estrutura do *Itemset* 30
Figura 3 – Uma ilustração do princípio a priori. Se {C, D, E} for frequente, todos os subconjuntos desse conjunto de itens frequente. 32
Figura 4 – Uma ilustração da exclusão baseada em suporte. Se $\{A, B\}$ não for frequente, todos os conjuntos que contem de $\{A, B\}$ são eliminados. . . . 32
Figura 5 – Exemplo de regras de associações encontradas a partir das transações propostas na Tabela1, com suporte mínimo de 50%. 33
Figura 6 – Distribuição de frequência das faixas etárias do número de indivíduos com notificação no banco AERS do FDA. 39

Lista de tabelas

Tabela 1 – Exemplo da base de dados com 6 transações 27
Tabela 2 – Divisão dos capítulos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) 36
Tabela 3 – Amostra da Base de dados FAERS 36
Tabela 4 – Distribuição de frequências de notificação dos medicamentos procinéticos e antieméticos constantes do banco de dados FAERS entre os anos de 2004 a 2017. 38
Tabela 5 – Distribuição de frequências de notificações em relação ao sexo dos indivíduos. 40
Tabela 6 – Distribuição da frequência absoluta do número de EAM notificados de modo concomitante, por indivíduo, para cada medicamento. 40
Tabela 7 – Distribuição de frequência das notificações dos eventos adversos de acordo com a classificação pelo CID-10. 41
Tabela 8 – Distribuição da frequência dos desfechos dos eventos adversos notificados para cada medicamento procinético. 43
Tabela 9 – Regras de associação para o medicamento metoclopramida, utilizou-se suporte mínimo de 5%, confiança mínima de 5% e tamanho mínimo de 5. 44
Tabela 10 – Regras de associação para o medicamento metoclopramida, fixando como consequente os eventos adversos na classificação CID - 10 "Doenças do Sistema Nervoso"(Capítulo VI) ou "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) ou "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo XI). Utilizou-se suporte minimo de 5% e confiança minima de 20%. . . . 47
Tabela 11 – Regras de associação para o medicamento ondansetrona, fixando como consequente a faixa etária "Idoso"ou "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) ou "Doenças do aparelho respiratório"(Capítulo X) ou "Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas"(Capítulo IV). Utilizou-se suporte mínimo de 5% e confiança mínima de 5%. 49

Tabela 12 – Regras de associação para o medicamento domperidona, utilizou-se suporte minimo de 3%, confiança minima 3% e tamanho minimo de 5. . . 50
Tabela 13 – Regras de associação para o medicamento domperidona, fixando como consequente a faixa etária "Idoso"ou "Adulto"ou "Doenças do aparelho respiratório"(Capítulo X) ou "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V) ou "Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas"(Capítulo IV). Utilizou-se suporte mínimo de 5% e confiança mínima de 5%. . . . 51
Tabela 14 – Regras de associação para o medicamento meclizina, utilizou-se suporte minimo de 4%, confiança minima de 90% e tamanho minimo de 5 itens. 53
Tabela 15 – Regras de associação para o medicamento meclizina, fixando como consequente faixa etária "Idoso", os eventos classificados no CID-10 em "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) ou "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V) e ou "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo"(Capítulo XIII) e sexo "Feminino". Utilizou-se suporte mínimo de 10% e confiança mínima de 10%. 54
Tabela 16 – Continuação 55
Tabela 17 – Regras de associação para o medicamento cisaprida, fixando como consequente a variável evento adversos classificado no CID-10 em "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX). Utilizou-se suporte minimo de 6%, confiança minima de 40% 56
Tabela 18 – Regras de associação para o medicamento bromoprida, utilizou-se suporte mínimo de 6%, confiança mínima de 80% e tamanho mínimo 5. . 57
Tabela 19 – Regras de associação para o medicamento bromoprida, fixando como consequente faixas etárias "Idoso"e "Neonatos", os eventos classificados no CID-10 em "Doenças do sistema nervoso"(Capítulo VI) ou "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V) ou f) "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo"(Capítulo XIII). Utilizou-se suporte mínimo de 6% e confiança mínima de 30%. 58
Tabela 20 – Regras de associação para o medicamento tegaserode,fixando como consequente a faixa etária "Idoso", os eventos classificados no CID-10 em "Doenças do aparelho geniturinário"(Capítulo XIV). Utilizou-se suporte mínimo de 6%, confiança mínima de 30%. 59
Tabela 21 – Regras de associação para o medicamento alosetrona, utilizou-se suporte minimo de 3%, confiança mínima de 20% e tamanho mínimo 5. . 60
Tabela 22 – Regras de associação para o medicamento alosetrona, fixando como consequente a faixa etária "Idoso", os eventos classificados no CID-10 em "Doenças do aparelho geniturinário"(Capítulo XIV). Utilizou-se suporte mínimo de 6%, confiança mínima de 30%. 60

Tabela 23 – Capítulo I - Algumas doenças infecciosas e parasitárias(A00 - B99) . . . 71
Tabela 24 – Capítulo II - Neoplasmas (tumores) (C00 - D48) 72
Tabela 25 – Capítulo III - Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunológicos(D50 - D89) 72
Tabela 26 – Capítulo IV - Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas(E00 - E90) 73
Tabela 27 – Capítulo V - Transtornos mentais e comportamentais(F00 - F99) 74
Tabela 28 – Capítulo VI - Doenças do sistema nervoso(G00 - G99) 75
Tabela 29 – Capítulo VII - Doenças do olho e anexos (H00 - H59) 76
Tabela 30 – Capítulo VIII - Doenças do ouvido e da apófise mastoide(H60 - H95) . . 76
Tabela 31 – Capítulo IX - Doenças do aparelho circulatórios(I00 - I99) 77
Tabela 32 – Capítulo IX - Doenças do aparelho circulatórios(I00 - I99)(CONTINUAÇÃO) 78
Tabela 33 – Capítulo X - Doenças do aparelho respiratório(J00 - J99) 79
Tabela 34 – Capítulo XI - Doenças do aparelho digestivo (K00 - K93) 80
Tabela 35 – Capítulo XI - Doenças do aparelho digestivo (K00 - K93)(CONTINUAÇÃO) 81
Tabela 36 – Capítulo XII- Doenças da pele e do tecido subcutâneo(L00 - L99) 81
Tabela 37 – Capítulo XIII - Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00 - M99) 82
Tabela 38 – Capítulo XIV - Doenças do aparelho geniturinário(N00 - N99) 83
Tabela 39 – Capítulo XV - Gravidez, parto e puerpério(O00 - O99) 83
Tabela 40 – Capítulo XVIII - Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte(R00 - R99) 84
Tabela 41 – Capítulo XVIII - Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte(R00 - R99)(CONTINUAÇÃO) 85
Tabela 42 – Capítulo XVIII - Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte(R00 - R99)(CONTINUAÇÃO) 86
Tabela 43 – Capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas(S00 - T98) 87
Tabela 44 – Capítulo XX - Causas externas de morbidade e de mortalidade(V01 - Y98) 88
Tabela 45 – Capítulo XXI - Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde(Z00 - Z99) 88
Tabela 46 – Eventos não classificados na tabela CID - 10 e classificados como problemas relacionados a medicamentos(PRM) 88
Tabela 47 – Distribuição de frequência das faixas etárias do número de indivíduos com notificação no banco AERS do FDA 90
Tabela 48 – Distribuição de frequência da forma de introdução dos medicamentos procinéticos 91
Tabela 49 – Regras de associação para o medicamento ondansetrona, utilizou-se suporte minimo de 2%, confiança minima 4% e tamanho minimo de 5. . 92

Tabela 50 – Regras de associação para o medicamento tegaserode, utilizou-se suporte mínimo de 20%, confiança mínima de 30% e tamanho mínimo 5. . 92

Lista de abreviaturas e siglas

ASCII	*American Standard Code for Information Interchange*
ADRS	Sistema Australiano de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos
AERS	*Adverse Event Reporting System*
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
EBGM	Média empírica geométrica Bayesiana
EAM	Evento adverso medicamentoso
FAERS	*FDA Adverse Event Reporting System*
FDA	*Food and Drug Administration*
ICH	*International Conference on Harmonisation*
LAREB	Fundação de Farmacovigilância da Holanda
LSS	Lilly Safety System
TGA	*Therapeutic Goods Administration*
MEB	*Medicines Evaluation Board*
MedDRA	Dicionário Médico para atividades regulamentares
NOTIVISA	Sistema de Notificação Espontâneo controlado pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial de Saúde

PRM	Problemas relacionados a medicamentos
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
SGML	*Standard Generalized Markup Language*

Sumário

INTRODUÇÃO **17**
1 OBJETIVOS GERAIS **20**
1.1 Objetivos específicos 20
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA **21**
2.1 Base de dados de notificação de eventos adversos 21
2.2 Medicamentos Procinéticos e Antieméticos 23
2.3 Mineração de Regra de Associação e o Algoritmo *APRIORI* 24
2.3.1 Conceitos básicos de regras de associação 26
2.3.1.1 Suporte 27
2.3.1.2 Confiança 28
2.3.1.3 *Lift* 28
2.3.2 Princípio *APRIORI* 31
3 MATERIAIS E MÉTODOS **34**
4 RESULTADOS **38**
4.1 Análise Descritiva 38
4.2 Regras de associação utilizando o algoritmo *APRIORI* 44
4.2.1 Metoclopramida 44
4.2.2 Ondansetrona 47
4.2.3 Domperidona 49
4.2.4 Meclizina 52
4.2.5 Cisaprida 56
4.2.6 Bromoprida 56
4.2.7 Tegaserode 59
4.2.8 Alosetrona 59

5 DISCUSSÃO **61**
6 CONCLUSÃO **65**

Referências **66**

Anexos 70
ANEXO A Tabelas da Classificação CID-10 71
ANEXO B Analise Descritiva 89
ANEXO C Regras de Associação 92

INTRODUÇÃO

A farmacoepidemiologia, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), é definida como a aplicação dos métodos clássicos e clínicos da epidemiologia, bem como as tecnologias da moderna comunicação da farmacologia clínica e farmacoterapia. A farmacovigilância é um componente da farmacoepidemologia, sendo esta responsável pelas atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos eventos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamento (DRESCH, 2006).

Todas as questões de segurança de medicamentos são pertinentes a todos as pessoas, que por algum motivo, estão expostas a intervenções médicas. Runciman et al. (2009) relata que a segurança do paciente corresponde ao mínimo aceitável do risco de dano desnecessário, associado ao cuidado de saúde.

Pensando na segurança do paciente, a prescrição e uso de medicamentos devem ser baseados no equilíbrio entre o risco e o benefício de sua administração. O benefício do uso é, geralmente, bem descrito quando se dá a autorização oficial de comercialização. Já os riscos, nominados de eventos adversos, costumam ser aparentes apenas com o passar do tempo e quando devidamente notificados pelos envolvidos (paciente e prescritor) (BANDA et al., 2016).

As Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como "qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento". O conceito de evento adverso é amplo, abrangendo uma série de problemas relacionados ao uso dos medicamentos (MERP, 1998).

Nem sempre se teve essa preocupação com os eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos. Até o século XIX a maioria dos remédios naturais possuía estrutura química e natureza desconhecidas. No início do século XX foram introduzidos na terapêutica os primeiros medicamentos. Essa preocupação com os eventos adversos se potencializou com a introdução dos primeiros antibióticos. Um fato histórico que alavancou

a farmacovigilância foi o nascimento de 4000 crianças com focomelia em todo o mundo. Isso aconteceu em 1961 com o uso do medicamento talidomida. A partir daí criou-se uma nova legislação para garantir o uso dos medicamentos na maioria dos países europeus e sua segurança após a comercialização (ROZENFELD; RANGEL, 1988).

No Brasil, a legislação relacionada às reações adversas a medicamentos iniciou-se na década de 1970. Essa legislação vigora à vigilância sanitária de medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e correlatos, assim como cosméticos e saneantes, entre alguns outros produtos (VARALLO; MASTROIANNI, 2013).

Os eventos adversos a medicamentos constituem problema de saúde pública devido a sua grande ocorrência, acarretando gastos adicionais para o sistema de saúde. Há necessidade de conhecer sua real incidência e classificação, para intervir no processo de uso de medicamentos como um todo (LOURO; ROMANO-LIEBER; RIBEIRO, 2007).

Neste contexto, o desenvolvimento de pesquisas na área de acompanhamento e avaliação do comportamento de medicamentos quanto ao aparecimento de eventos adversos na fase de comercialização é importante para segurança do paciente. A fiscalização dos eventos adversos relacionados a esses medicamentos pode ser feita de várias formas e cada país tem suas próprias estratégias para a vigilância após a comercialização, afim de relatar os eventos adversos com o objetivo de garantir a segurança dos medicamentos (HARPAZ et al., 2013).

Para que as informações quanto a eventos adversos possam ser acessadas por profissionais da saúde ou agências regulatórias, há necessidade de notificação de dado evento. Muitos são os sistemas de notificação, em particular destacam-se os sistemas de notificação espontânea. Esse tipo de notificação é utilizada para a geração de hipóteses que correlacionem eventos aos medicamentos causadores (BANDA et al., 2016).

Durante todos esses anos os sistemas de notificações espontâneas geraram uma grande quantidade de dados para serem analisados. De forma a responder a esta necessidade, surgiram técnicas inovadoras e ferramentas que permitem a extração e conhecimento de grandes bases de dados. Uma dessas técnicas é conhecida como *Data mining*.

Os autores Fayyad, Piatetsky-Shapiro e Smyth (1996) definem *Data Mining* como "o processo não-trivial de identificar padrões novos, válidos, potencialmente úteis e, principalmente, compreensíveis por meio da observação dos dados contidos numa base de dados". Uma das áreas mais antigas de *Data mining* são as regras de associação. As regras de associação surgiram com *Market Basket Analysis* a qual é utilizada para identificar quais produtos, ou grupo de produtos, possuem a tendência de serem adquiridos simultaneamente. Essa técnica de *Data Mining* tem obtido resultados positivos em aplicação de diagnósticos médicos e em análise de dados de vendas em lojas ou empresas (GAMA et al., 2015).

Considerando o exposto, esse trabalho busca ampliar informações sobre eventos adversos da classe de medicamentos procinéticos e antiméticos usando como fonte de dados o sistema de notificação espontânea FAERS. A seguir encontram-se os objetivos, uma revisão bibliográfica sobre como é estruturado o banco de dados FAERS, os eventos adversos e as notificações, os medicamentos procinéticos e antieméticos, sobre mineração de dados, as regras de associação e o algoritmo *APRIORI* .

Capítulo 1

OBJETIVOS GERAIS

Considerando a classe dos procinéticos e antieméticos composta pelos medicamentos ondansetrona, metoclopramida, domperidona, meclizina, cisaprida, bromoprida, tegaserode e alosetrona, o objetivo deste estudo é explorar associações desconhecidas entre os eventos adversos e os dados demográficos dos indivíduos que relataram essa classe no banco de dados FAERS.

1.1 Objetivos específicos

1. Realizar levantamento de notificações de eventos adversos de medicamentos procinéticos e antieméticos em base de dado internacional;

2. Avaliar os resultados obtidos por análise descritiva;

3. Identificar associações entre os eventos adversos e seus desfechos para cada fármaco estudado;

4. identificar associações entre os eventos adversos notificados e dados antropométricos dos pacientes para cada medicamento avaliado.

Capítulo 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Base de dados de notificação de eventos adversos

A necessidade de busca de informações sobre eventos adversos é uníssono em todo o mundo. O método mais utilizado para detectar eventos adversos a medicamentos pós-comercializados são os sistemas de notificação espontânea. Cada país possuí a sua forma de organizar as notificações em bases de dados distintas (RIBEIRO-VAZ et al., 2010).

A Austrália possui uma base de dados de notificações espontâneas chamada Sistema Australiano de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos (ADRS) de autoridade regulatória Australiana (TGA). Os relatórios podem ser feitos por qualquer pessoa, inclusive por profissionais da saúde, médicos e empresas farmacêuticas (ARÉVALO; TOCAREMA; YAMILE, 2016). Na Holanda tem-se o Centro de Farmacovigilância da Holanda (LAREB), que coleta relatórios de eventos adversos e os mesmos são analisados pelo Conselho de Avaliação de Medicamentos da Holanda (MEB) (PUIJENBROEK et al., 2002). A Europa conta com a base de dados PROTECT ADR, criada e mantida pela agência PROTECT. Esse banco de dados permite filtrar ou sinalizar relatórios de monitoramento de reação de todos os países europeus (WISNIEWSKI et al., 2016).

No Brasil, o sistema de notificação espontâneo é controlado pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e é conhecido como o Sistema de Notificação Espontâneo (NOTIVISA). Nesse sistema, as notificações podem ser feitas tanto por profissionais da saúde quanto pelo próprio paciente. A ANVISA também possui uma rede de hospitais sentinelas onde são feitas notificações de todos os eventos adversos observados no ambiente hospitalar. Esse tipo de sistema de notificação espontânea está sendo considerado de grande utilidade para a área de farmacovigilância, pois por meio das notificações presentes nesses sistemas são identificados os eventos adversos mais precocemente (MODESTO,

2014).

Também no Brasil temos o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), que tem como objetivo "coletar e processar os dados sobre agravos de notificação em todo o território nacional, fornecendo informações para a análise do perfil da morbidade e contribuindo para a tomada de decisões nos níveis municipal, estadual e federal"(LAGUARDIA et al., 2004).

A agência regulatória americana *Food and Drug Administration* (FDA) possui um banco de dados *Adverse Event Report System* (AERS), o qual foi o banco de dados escolhido para a realização deste trabalho. O motivo dessa escolha foi que a base de dados é de abrangência mundial e aberta, facilitando dessa forma a obtenção dos dados (KADOYAMA et al., 2012).

O interesse por esse banco de dados está sendo cada vez maior, isso por oferecer ferramentas para vários ramos da ciência, tanto na área computacional quanto especialmente nas tecnologias de mineração de dados, tornando-se assim indispensável para a pesquisa de desenvolvimento de medicamentos e vigilância após a comercialização dos medicamentos (YILDIRIM, 2015).

Os relatórios são recebidos diretamente de profissionais de saúde e consumidores, sendo que esses indivíduos também podem relatar eventos adversos aos fabricantes dos produtos. Se um fabricante recebe um relatório de evento adverso, é necessário enviar o relatório ao FDA, conforme especificado pelos regulamentos (BANDA et al., 2016), o que aumenta a capacidade de captação de dados.

Todos os arquivos de dados são organizados em formatos de dados SGML e ASCII. Os arquivos de dados ASCII são delimitados por $\$$; ou seja, um $\$$ separa os dados no campo. Os nomes dos arquivos têm formato $< arquivo - descritor > yyQq$, onde $< arquivo - descritor >$ é uma abreviatura de 4 letras para a fonte de dados, "yy"indica o ano com 2 dígitos, 'Q' é a letra Q, e 'q' identifica o trimestre. Como exemplo, DEMO12Q4 representa dados demográficos arquivo para o quarto trimestre de 2012.

O conjunto de dados ASCII possuem 7 arquivos, como é possível verificar na Figura 1. Cada arquivo contém dados para o trimestre completo e são descritos a seguir:

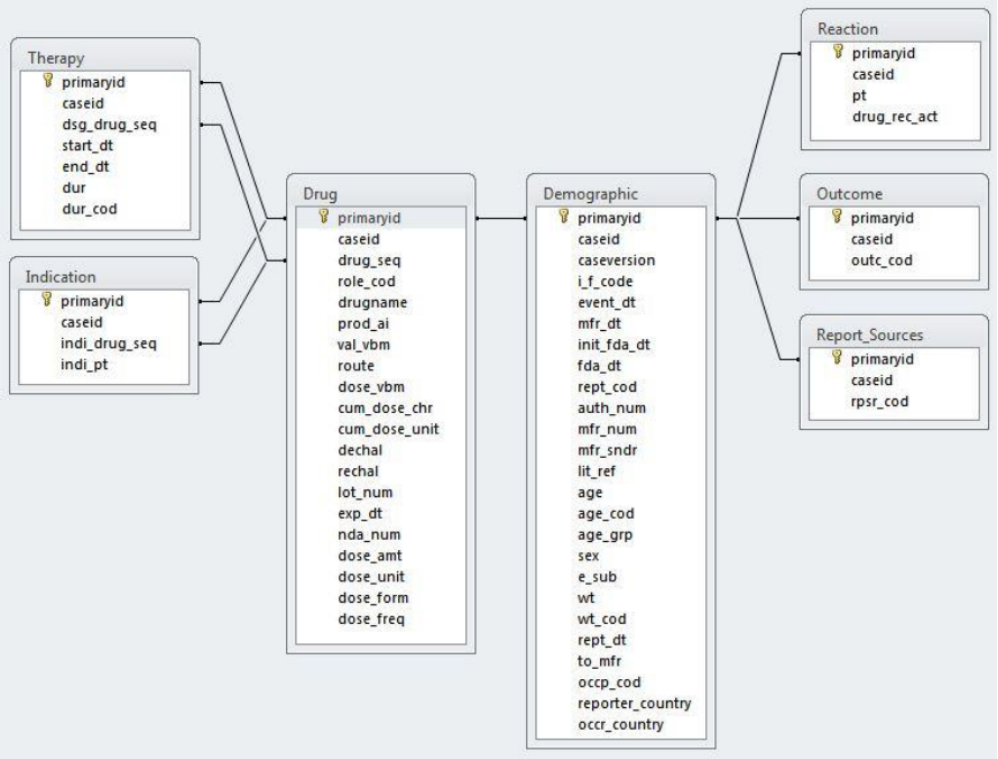
1. DEMOyyQq.TXT contém informações demográficas e administrativas do paciente, um único registro para cada relatório de evento.

2. DRUGyyQq.TXT contém informações de drogas / biológicos para tantos medicamentos quanto foram relatados para o evento (1 ou mais por evento).

3. REACyyQq.TXT contém todos os termos "Dicionário Médico para Atividades Reguladoras"(MedDRA) codificados para o evento adverso (1 ou mais).

4. OUTCyyQq.TXT contém os resultados do paciente para o evento (0 ou mais).
5. RPSRyyQq.TXT contém origens de relatório para o evento (0 ou mais).
6. THERyyQq.TXT contém datas de início e término da terapia medicamentosa para os medicamentos relatados (0 ou mais por droga por evento).

Figura 1 – ASCII - Diagrama de relação dos blocos de dados (ERD).



Fonte: FDA (2016)

Os eventos adversos relatados no FAERS são codificados com o nível de "Termo Preferencial" do Dicionário Médico para Atividades de Regularidade (MedDRA) em conformidade com as orientações definidas pela Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH).

2.2 Medicamentos Procinéticos e Antieméticos

Os procinéticos são medicações que melhoram a motilidade gastrointestinal coordenada e o trânsito de conteúdo no trato gastrointestinal, principalmente amplificando e coordenando as contrações musculares gastrointestinais. A terapia procinética deve ser considerada como um meio de melhorar o esvaziamento gástrico (ACOSTA; CAMILLERI, 2015).

Considerando o mecanismo de ação, essa classe de medicamentos é utilizada muitas vezes em associação a outros medicamentos. Um dos exemplos do uso dessa classe medicamento é no tratamento dos sintomas da doença do refluxo gastroesofágico. Essa doença acomete indivíduos de todas as idades, sem preferência de gênero. O tratamento é de alivio dos sintomas, onde o uso de procinéticos é *off label*. Um medicamento que é prescrito fora de especificação de registro é chamado de *off label*. A indicação de procinéticos para o tratamento de refluxo gastroesofágico em pediatria é um exemplo do uso *off label* do medicamento metoclopramida (LOUREIRO et al., 2013).

Além do uso dentro de especificações, como é o caso da prescrição em pacientes sob tratamento contra o câncer, em função dos eventos de náuseas e vômitos, os usos *off label* podem aumentar o risco do aparecimento de eventos adversos e da ineficácia de tratamentos. Por essa razão, o estudo dos medicamentos dessa classe é de extrema importância para o sistema de saúde publica.

2.3 Mineração de Regra de Associação e o Algoritmo *APRIORI*

Vários estudos têm sido realizados para a ampliação das informações sobre as associações de eventos adversos a medicamentos na farmacovigilância, sendo que são utilizados nesses estudos, como metodologia, a mineração de regras de associação e o algoritmo *APRIORI*.

A mineração de regras de associação, é um conjunto de ferramentas e técnicas que, por meio do uso de algoritmos de aprendizagem, são capazes de explorar um conjunto de dados, extraindo informações úteis e padrões auxiliando na descoberta de conhecimento (KARAHOCA; KARAHOCA; ŞANVER, 2012). Um desses algoritmos é o *APRIORI*. Esse algoritmo trabalha de forma a eliminar itens não frequentes no conjunto de dados, e será apresentado na subseção 1.2.2.

Yildirim (2015) utilizou a mineração de regras de associação para encontrar possíveis associações entre os eventos adversos e os dados demográficos dos pacientes relacionados com o medicamento ciprofloxacina, cujas análises foram feitas utilizando regras de associação e, por fim, comparadas com a mineração de dados clássica da epidemiologia. O algoritmo *APRIORI* foi o escolhido para fazer a análise, no qual observou-se o evento adverso pirexia com a frequência mais elevada associado com o medicamento ciprofloxacina, seguida pela dor, diarreia e ansiedade, nesta ordem. O resultado do evento adverso mais frequente foi a hospitalização. Foram encontradas diferenças de idade e sexo nos eventos em pacientes.

Neste caso, a regra de associação se mostrou mais eficaz para o tratamento dos

dados, comparada com a mineração de dados clássicas. Outros pesquisadores também verificaram a superioridade da qualidade dos resultados quando a aplicação do algoritmo *APRIORI* é utilizada para a identificação de eventos adversos (HARPAZ et al., 2013).

O trabalho de Harpaz et al. (2013) que teve como objetivo estudar os eventos adversos associados a medicamentos em dados de notificação espontânea. O banco de dados utilizado foi o FAERS, no qual demonstraram que os eventos adversos associados ao uso da polifarmácia estão presentes e podem ser extraídos do sistema de relatório de efeitos adversos da FDA usando a metodologia proposta. A metodologia de mineração de dados utilizando o algoritmo *APRIORI* foi aplicada também em artigos relacionados a outras áreas como a termodinâmica, engenharia e sistemas bancários (KARAHOCA; KARAHOCA; ŞANVER, 2012).

Alguns trabalhos foram encontrados usando o banco de dados FAERS para buscar associações entre os eventos adversos e medicamentos pós-comercializados utilizando uma análise estatística clássica. Entre eles, o estudo de Hoog et al. (2013) analisaram os dados sobre gravidez expostas à duloxetina em dois sistemas de dados no LSS (Lilly Safety System) e na bases de dados FAERS. Eles analisaram como medida os resultados da gravidez, se o bebê nasceu normal ou anormal, com estatísticas descritivas para dados LSS e conduziram uma análise desproporcional com a média empírica geométrica Bayesiana (EBGM) para os dados do FAERS. O estudo revela que duloxetina relacionada com resultados em casos de gravidez é geralmente consistente com as taxas de controle históricas na população em geral (CANTILINO et al., 2015).

Os autores Kadoyama et al. (2012) analisaram o FAERS para explorar o perfil de eventos adversos da tigeciclina. Utilizaram ferramentas oficiais de farmacovigilância incluindo a relação proporcional de relato, o *odds ratio* de informação, a componente de informação dada por uma rede neural de propagação de confiança Bayesiana e o EBGM e encontraram vários eventos adversos altamente frequentes, incluindo náuseas, vômitos, pancreatite, insuficiência hepática, hipoglicemia.

Uma segunda opção sugerida por Ibrahim et al. (2016), foi o algorítimo *APRIORI* híbrido. Esse algoritmo baseia-se na modificação do clássico *APRIORI* usando uma análise de desproporcionalidade à razão de proporção dos relatos como uma medida de interesse em vez de confiança devido à impropriedade de confiança para detectar as informações sobre os efeitos adversos não frequentes. Essa abordagem se mostrou satisfatória para os autores.

Algumas bases de dados diferentes foram encontradas para detectar possíveis interações medicamentosas. Puijenbroek et al. (2002) usaram os relatórios espontâneos pela Fundação de Farmacovigilância da Holanda (LAREB). Os resultados mostraram a associação potencial entre o término do sangramento durante o uso concomitante de contraceptivos e o antifúngico itraconazol. E também o sistema LSS citado acima.

Mineração por regra de associação, em particular o algoritmo *APRIORI*, foi a abordagem estatística escolhida, baseado nos artigos mencionados anteriormente, que justificaram uma abordagem eficaz para cumprir o objetivo de encontrar possíveis associações entre os eventos adversos a medicamentos e os dados demográficos dos pacientes. A próxima seção descreve os conceitos básicos de regra de associação e o algoritmo *APRIORI*.

2.3.1 Conceitos básicos de regras de associação

A abordagem de mineração de dados por regras de associação foi introduzida por Agrawal, Imieliński e Swami (1993) em um estudo que analisava padrões entre os itens comprados pelos clientes em um supermercado. Esse tipo de análise ficou conhecida como *Market Basket Analysis* exatamente por os primeiros estudos analisarem padrões em cestas de supermercado.

Para explicar o que significa uma regra de associação, será utilizado a essa mesma idéia de compras. Suponha-se que é conhecido os registros das compras dos clientes em um supermercado, em que o objetivo é encontrar algum padrão, por exemplo, se um cliente compra pão será que também compra leite? Cada compra é definida como sendo uma transação, e os produtos dessa compra são os itens. No contexto desse trabalho, cada transação indica um indivíduo e suas características são os itens, por exemplo, o indivíduo é a transação, ser do sexo masculino, idoso e ter diarreia como evento adverso seriam os itens.

Brusso (2000) diz que "as regras de associação são padrões descritivos que representam a probabilidade que um conjunto de itens apareça em uma transação visto que outro conjunto está presente". Pensando na cesta de compras, a regra {pão,leite} $\Rightarrow$ {queijo}, se encontrada nos dados indicaria que se um cliente compra pão e leite juntos, provavelmente compraria também o queijo.

Estes padrões se ocorrerem simultaneamente, podem ajudar o comerciante a determinar quais produtos não devem entrar em promoção juntos, visto que, uma vez conhecida a regra de associação entre dois produtos e, sabendo que existe uma tendência dos mesmos serem adquiridos simultaneamente, não faz sentido oferecer promoção para os dois produtos ao mesmo tempo. Por exemplo, uma promoção direcionada para aumentar as vendas em qualquer item dentro de um grupo de itens também poderia levar ao aumento das vendas nos outros itens.

De maneira formal, define-se uma regra de associação da seguinte forma: dado um conjunto de transações T (onde cada transação é um conjunto de itens), uma regra de associação pode ser mostrada na forma $X \Rightarrow Y$, onde X e Y são conjuntos de itens disjuntos, isto é, $X \cap Y = \emptyset$. O conjunto X é chamado de antecedente ou lado esquerdo (LHS) e o conjunto Y é chamado de consequente ou lado direito (RSH). A interpretação

de uma regra da forma $X \Rightarrow Y$ é a seguinte: "se antecedente então consequente, em que o antecedente e o consequentes são *itemsets*" (GAMA et al., 2015). O número de itens presentes em uma transação também define o tamanho dessa transação. Um conjunto de k itens é referenciado como um *k-itemset*.

A força de uma regra de associação é medida em termos de métricas. Existem várias métricas para medir a força de uma regra, em que as mais utilizadas e as escolhidas para esse trabalho são: *suporte*, *confiança* e *Lift* (TAN et al., 2006). Essas métricas são importantes para entender o processo de geração e avaliação das regras encontradas.

2.3.1.1 Suporte

De acordo com Braga et al. (2002), o suporte determina com que frequência uma regra é satisfeita em todo o conjunto de dados e é definido como a fração de todas as transações que contêm X e Y simultaneamente pelo total de transações que possuem o banco. Assim, o suporte da regra $X \Rightarrow Y$ é dado por:

$$\text{Suporte}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{Frequência de X e Y}}{\text{Total de T}} \tag{2.1}$$

O numerador diz respeito ao número de transações em que X e Y ocorrem simultaneamente e o denominador refere-se ao número total de transações da base de dados.

A tabela 1 apresenta um exemplo de um conjunto de 6 transações (indivíduos) e contém 10 itens (características).

Tabela 1 – Exemplo da base de dados com 6 transações

TID	Itens
T1	metoclopramida, feminino, neonato, dor de cabeça, diarreia
T2	bromoprida, masculino, adulto, náusea
T3	metoclopramida, feminino, neonato, dor de cabeça
T4	alosetrona, masculino, neonato, diarreia
T5	metoclopramida, feminino, neonato, dor de cabeça
T6	metoclopramida, feminino, adulto, náusea

Utilizando o exemplo da Tabela 1, o suporte da regra $\{\text{metoclopramida}\} \Rightarrow \{\text{neonato}\}$ é $3/6 = 0,5$, pois os itens "metoclopramida" e "neonatos" estão acontecendo simultaneamente nas transações T1, T3 e T5 em um total de 6 transações. O suporte ser $0,5$ significa que 50% das transações do exemplo contém "metoclopramida" e "neonatos".

O suporte é frequentemente usado como um filtro para eliminar regras desinteressantes por refletir o significado estatístico de uma regra. Regras que têm suporte muito baixo são raramente observadas e, portanto, são mais prováveis de ocorrer por acaso.

2.3.1.2 Confiança

Uma outra medida que pode ser usada na obtenção das regras de associação é a confiança. A confiança de uma regra determina com que frequência os itens em Y aparecem nas transações que contêm X. Defini-se então que:

$$\text{Confiança}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{Frequência de X e Y}}{\text{Frequência de X}} \tag{2.2}$$

O numerador é o número de transações em que X e Y ocorrem simultaneamente e o denominador é a quantidade de transações em que o item X ocorre. Se voltarmos no exemplo da Tabela 1, a regra $\{\text{metoclopramida}\} \Rightarrow \{\text{neonato}\}$ possui confiança $3/4 = 0,75$, pois "metoclopramida" e "neonatos" ocorrem em 3 transações (T1, T3 e T5) e "metoclopramida" ocorre em 4 transações (T1, T3, T5 e T6). Isso significa que dado "metoclopramida" ocorreu a probabilidade de ser da faixa etária "neonato"é de 75% nessas transações do exemplo.

A confiança é útil porque mede quão confiável é a inferência feita por uma regra. Para uma determinada regra $X \Rightarrow Y$, quanto maior a confiança, maior a probabilidade de o conjunto de itens Y estar presente nas transações que contêm X. Em certo sentido, a confiança fornece uma estimativa da probabilidade condicional para Y dado X.

Finalmente, vale a pena notar que a inferência feita por uma regra de associação não implica necessariamente causalidade. Em vez disso, a implicação indica uma forte relação de co-ocorrência entre itens no antecedente e consequente da regra (TAN et al., 2006).

2.3.1.3 *Lift*

O lift, ou coeficiente de interesse, é uma das métricas mais utilizadas para avaliar dependências entre o antecedente e o consequente da regra. A sua interpretação pode ser definida como: quanto maior o valor do *lift*, maior é a dependência dos itens nos conjuntos antecedente e consequente (YILDIRIM, 2015). Dada uma regra $X \Rightarrow Y$, o *lift* é definido pelo quociente:

$$\text{Lift}(X \Rightarrow Y) = \frac{\text{Confiança}(X \Rightarrow Y)}{\text{Suporte}(X) \times \text{Suporte(Y)}}$$

O *Lift* pode ser avaliado da seguinte forma:

Se *Lift*$(X \Rightarrow Y) = 1$, então X e Y são independentes;

Se *Lift*$(X \Rightarrow Y) > 1$, então X e Y são positivamente dependentes;

Se *Lift*$(X \Rightarrow Y) < 1$, então X e Y são negativamente dependentes.

Por meio do *Lift*, é possível avaliar a dependência positiva entre os *itemsets* que possuem suporte baixo (ANSELMO, 2017). Seguindo o exemplo de transações apresentados nas métricas anteriores (Tabela 1), temos que o *Lift* $(\{\text{metoclopramida}\} \Rightarrow \{\text{neonato}\}) = \frac{0{,}75}{0{,}66 \times 0{,}66} = 1,69$, e isso significa que, neste exemplo, a chance de ser "neonato" é 1,70 vezes quando se tem "metoclopramida" ocorrendo.

Agora que se sabe o significado de cada métrica, será apresentado como funciona a extrações de regras com itens frequentes e o algoritmo *APRIORI*. O primeiro passo é o estabelecimento de limites mínimos para o suporte e confiança, pois exclui as associações que não são frequentes (DASZYKOWSKI et al., 2007).

Dessa forma, segundo Tan et al. (2006), pode-se definir o problema da mineração de regras de associação formalmente a seguir: dado um conjunto de transações T, encontre todas as regras com suporte $\geq minsup$ e confiança $\geq minconf$, onde $minsup$ e $minconf$ são os limites correspondentes de suporte e confiança.

Uma abordagem manual para regras de associação de mineração é enumerar todas as combinações de regras possíveis e calcular seus valores de suporte e confiança. No entanto, essa abordagem é inadequada, pois existem muitas regras que podem ser extraídas de um conjunto de dados.

Com o intuito de reduzir a complexidade computacional dessa tarefa, seria vantajoso remover as regras que não são frequentes, sem precisar calcular seus valores reais de suporte e confiança. Observe que o suporte de uma regra $X \Rightarrow Y$ depende apenas da frequência que ocorre os itens X e Y. Dessa forma, se o conjunto de itens é pouco frequente, então todas as regras que contem esse conjunto de itens podem ser removidas sem ter que calcular seus valores de confiança.

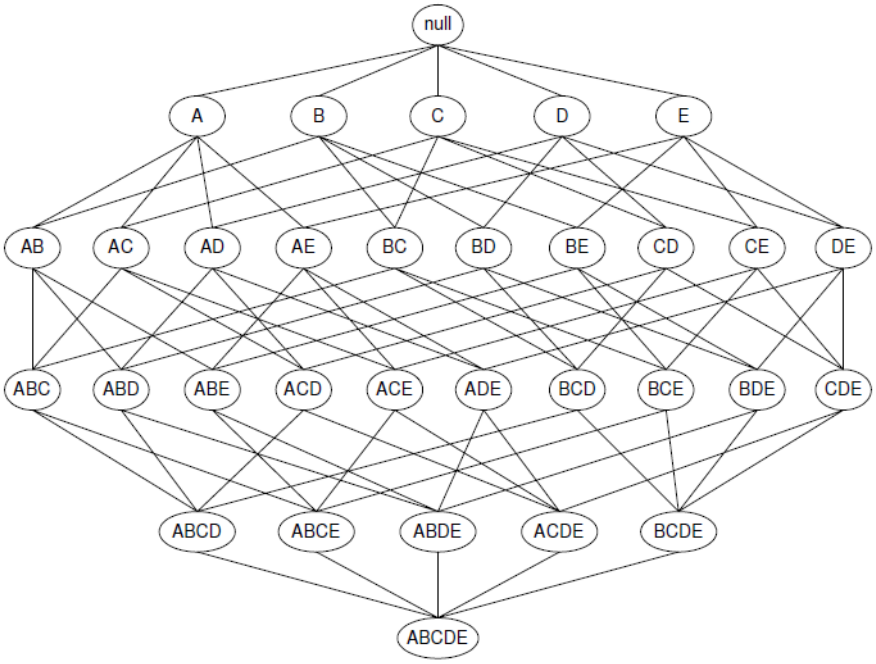
Portanto, uma estratégia comum adotada por muitos algoritmos de mineração de regras de associação é decompor o problema em duas subtarefas principais:

1. Geração de conjunto de itens frequente. Nessa etapa encontre todos os conjuntos de itens que satisfazem o suporte mínimo estabelecido. Esses conjuntos de itens são chamados de conjuntos de itens frequentes.

2. Geração de Regras. Extraia regras de associação de alta confiança dos conjuntos de itens frequentes encontrados na etapa anterior. Essas regras são chamadas de regras fortes.

Uma estrutura de rede pode ser usada para enumerar a lista de possíveis conjuntos de itens. Por exemplo, a Figura 2 ilustra todos os *itemsets*(conjunto de item) derivados dos itens {A, B, C, D, E}.

Figura 2 – Estrutura do *Itemset*



Fonte:Tan et al. (2006)

No exemplo da Figura 2, com 5 itens({A, B, C, D, E}) temos:

$\begin{pmatrix} 5 \\ 1 \end{pmatrix} = 5$ conjuntos com 1 item (*1- itemsets*);

$\begin{pmatrix} 5 \\ 2 \end{pmatrix} = 10$ conjuntos com 2 itens (*2- itemset*);

$\begin{pmatrix} 5 \\ 3 \end{pmatrix} = 10$ conjuntos com 3 itens (*3- itemsets*);

$\begin{pmatrix} 5 \\ 4 \end{pmatrix} = 5$ conjuntos com 4 itens (*4- itemsets*);

$\begin{pmatrix} 5 \\ 5 \end{pmatrix} = 1$ conjuntos com 5 itens (*5- itemsets*).

Totalizando $2^5 - 1 = 31$ *itemsets*. Em geral, dados d itens teremos $\begin{pmatrix} d \\ r \end{pmatrix}$ *r-itemsets*, e ainda, um conjunto de dados que contém d itens pode gerar até $\sum_{r=1}^{d} \begin{pmatrix} d \\ r \end{pmatrix} = 2^d - 1$ *intemsets*, excluindo o conjunto nulo. Alguns desses conjuntos de itens podem ser frequentes,

dependendo da escolha do suporte mínimo. Como a quantidade de itens d pode ser muito grande em bancos de dados comerciais, a geração de conjunto de itens frequente se torna uma tarefa complexa computacionalmente.

Para solucionar esse problema, os autores (TAN et al., 2006) apresentam o princípio *APRIORI*. Esse princípio usa níveis mínimos de suporte e confiança para encontrar rapidamente regras fortes, reduzindo o número de regras para um nível mais gerenciável (TAN; STEINBACH; KUMAR, 2005).

Entre as vantagens do uso do algoritmo *APRIORI* está o próprio processo de desenvolvimento do trabalho que, primeiramente encontra conjuntos de itens que atendam a um critério de suporte mínimo e, sequencialmente usa tais conjuntos de itens para gerar regras que estão em conformidade com um critério de confiança mínimo.

2.3.2 Princípio *APRIORI*

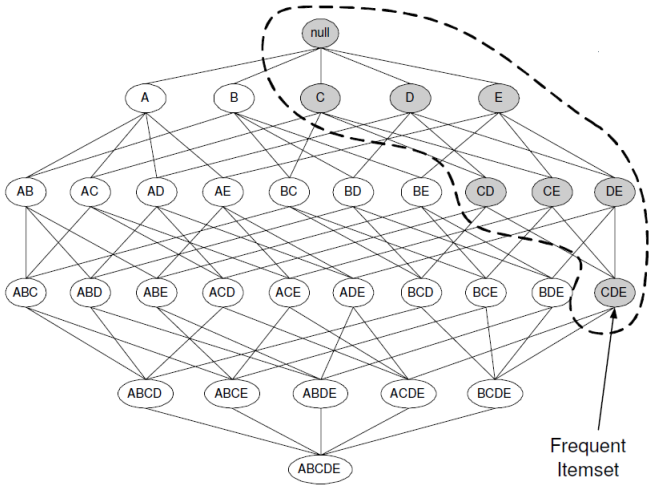
A teoria foi embasada no livro "Introduction to data mining", dos autores Tan et al. (2006). Esse algoritmo reduz o espaço de pesquisa nos dados utilizando o suporte, o que facilita a descoberta de regras de associação.

O *APRIORI* baseia-se no princípio de que se um *itemset* é frequente, então todos os seus subconjuntos são também frequentes. Este princípio é devido à seguinte propriedade de anti-monótona do suporte:

$$\forall X, Y : (X \subseteq Y) \Longrightarrow \textit{Suporte(X)} \geq \textit{Suporte(Y)}$$

Isso significa que se X é um subconjunto de Y, então o suporte de Y não excede o suporte de X, ou seja, um conjunto de itens nunca excede o suporte de conjuntos que contem ele. Como uma ilustração do princípio acima, considere a estrutura de rede mostrada na Figura 3. Se um conjunto de itens como C, D, E for encontrado como frequente, o princípio a priori sugere que todos os seus subconjuntos (ou seja, os conjuntos de itens sombreados nesta figura) também devem ser frequentes. A intuição por trás desse princípio é a seguinte: qualquer transação que contenha {C, D, E} deve conter {C, D}, {C, E}, {D, E}, {C}, {D} e {E}, ou seja, subconjuntos dos 3 itens. Portanto, se o suporte para {C, D, E} for maior que o suporte mínimo estabelecido, seus subconjuntos também terão o suporte maior que o mínimo.

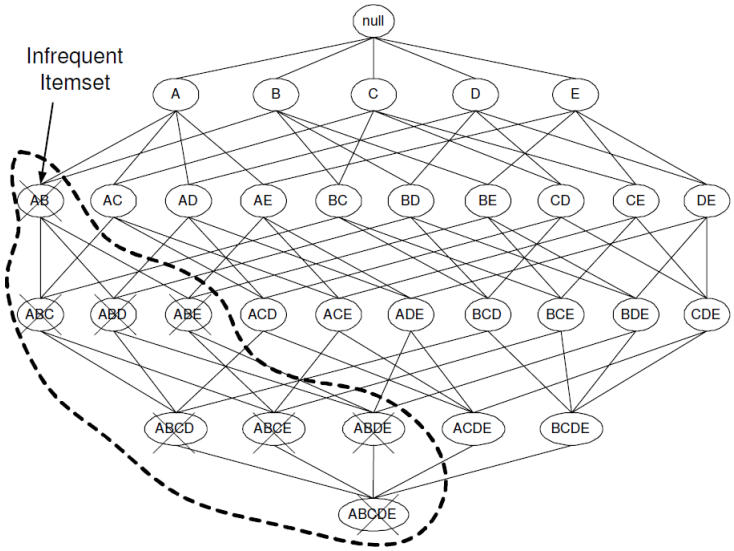
Figura 3 – Uma ilustração do princípio a priori. Se {C, D, E} for frequente, todos os subconjuntos desse conjunto de itens frequente.



Fonte:Tan et al. (2006)

Por outro lado, se um conjunto de itens como {A, B} for pouco frequente, todos os conjuntos que contem {A,B} deve ser pouco frequente também. Como ilustrado na Figura 4, todo *itemset* que contenha {A, B} pode ser removido imediatamente, uma vez que {A, B} é pouco frequente.

Figura 4 – Uma ilustração da exclusão baseada em suporte. Se $\{A, B\}$ não for frequente, todos os conjuntos que contem de $\{A, B\}$ são eliminados.



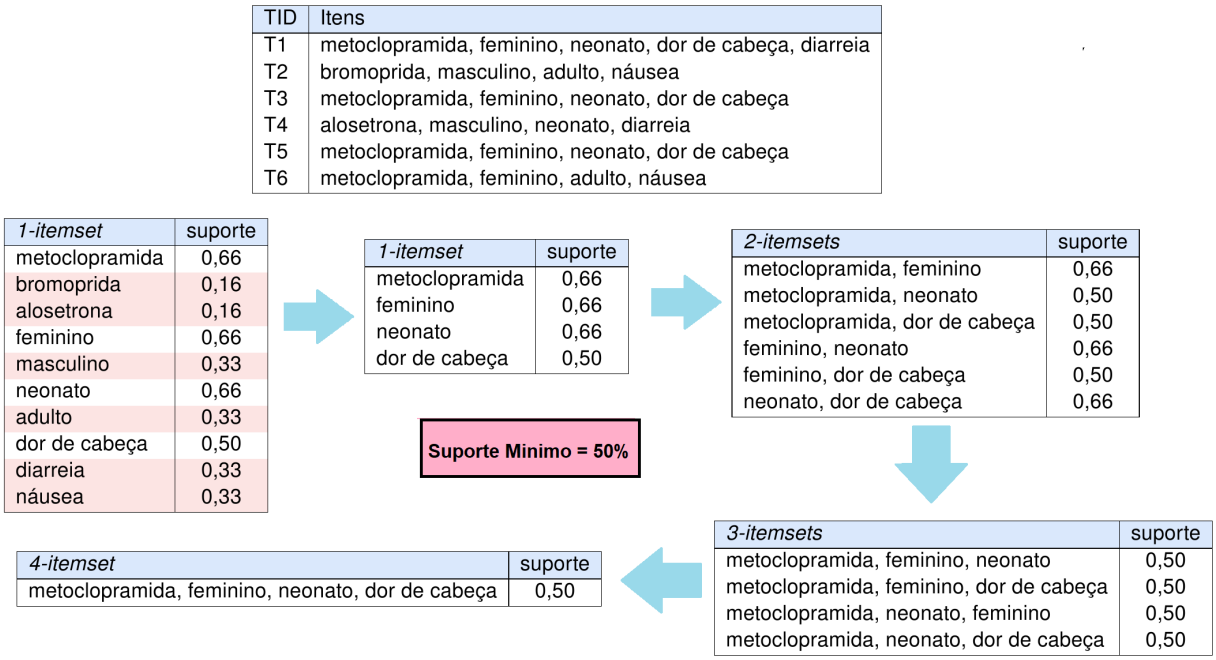
Fonte: Tan et al. (2006)

Geralmente, as ferramentas de mineração de dados permitem aos usuários determinar limites para as regras, mas depois, não há melhor abordagem para selecionar

regras efetivas. Em outras palavras, se {A, B} é frequente, então {A} e {B} ambas devem ser frequentes. Lembrando também que, por definição, a métrica de suporte dita a frequência com que um conjunto de itens aparece nos dados. Portanto, se sabemos que {A} não atinge o suporte mínimo desejado, não há razão para considerar {A, B} ou qualquer *itemset* contendo {A} (TAN et al., 2006).

Para exemplificar esse princípio *APRIORI*, considere o seguinte esquema representado pela Figura 5, no qual tem-se 6 transações e 10 itens, e quando se calcula o suporte dos conjuntos *1-itemset*, passa pra próxima etapa apenas os *1-itenset* que possui suporte maior que $0,5$, sendo eliminados os itens: bromoprida, alosetrona, masculino, adulto, diarreia e náusea.

Figura 5 – Exemplo de regras de associações encontradas a partir das transações propostas na Tabela1, com suporte mínimo de 50%.



Assim para formar os *2-itemsets* considera-se apenas os itens: metoclopramida, feminino, neonato e dor de cabeça, calcula-se novamente o suporte e elimina os *2-itemsets* com suporte $<$ que 50%.

Capítulo 3

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo com base nos dados fornecidos pelo FDA, o FAERS. O critério inicial de seleção para trabalhar com esse banco foi temporal, abrangendo o período do primeiro trimestre de 2004 até o primeiro trimestre de 2018. Foram utilizadas as palavras-chave: *bromopride, cisapride, metoclopramide, domperidone, meclizine, ondansetron, alosetron* e *tegaserode*.

Os dados FAERS foram acessados no endereço : <http://www.nber.org/data/fda\-adverse-event-reporting-system-faers-data.html>. Os arquivos foram baixados em formato ASCII diretamente do site. Esses dados quando baixados estão separados por trimestre e em formato de blocos. Cada bloco contém 7 arquivos que são:a) DEMO, b) DRUG, c) REACTION, d) OUTCOME, e) RPSR, f) THERAPY e g) INDICATIONS.

Para essa pesquisa foram utilizados os blocos DEMO, DRUG, REACTION e OUTCOME. O primeiro procedimento foi montar o conjunto de dados, visto que os dados estavam separados por blocos, como explicado acima, e por trimestre. Isso foi feito com o auxilio do *software* SAS 9.4 e o *software* RStudio. Para isso, foi usado como chave principal a variável *primaryid*, como apresentado na Figura 1.

O próximo procedimento foi estudar cada variável contida nesses blocos e selecionar as variáveis de interesse para o trabalho. Para tal, foi usado um manual que o FDA disponibiliza quando os dados são baixados, no qual está descrito o significado de cada variável e um histórico do banco, visto que há alterações nas variáveis ao longo do período proposto nesse trabalho. As variáveis consideradas foram faixa etária ("age_grp"), gênero ("sex"), eventos adversos ("pt"), desfechos dos eventos adversos ("outc_cod"), medicamentos ("drugname"), forma de introdução dos medicamentos ("route").

Após a construção do banco de dados completo, observou-se que o número de eventos adversos distintos era de 8.115, o que de certa forma seria difícil de encontrar al-

gum padrão nessas notificações. Com o intuito de solucionar esse problema, foi feito uma classificação dos eventos adversos notificados de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), versão 2016, disponível no seguinte endereço eletrônico: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>.

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) é uma ferramenta desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a qual tem como função monitorar a incidência e prevalência de doenças, através de uma padronização universal das doenças (SAÚDE, 1994).

Essa classificação está dividida em 22 capítulos, em que cada capítulo contém categorias, e cada categoria pode incluir um grupo de doenças similares (Tabela 2). Os tipos eventos adversos desse banco FAERS foram subdivididos em nível de capítulos, mas não em grupos e categorias. Optou-se em classificar cerca de 70% dos eventos adversos, pois alguns eventos apareceram poucas vezes, o que não acrescentaria muita informação a essa pesquisa, visto que a metodologia escolhida trabalha com a frequência desses eventos, e também devido ao pouco tempo para o desenvolvimento do trabalho.

A listagem completa com cada evento reportado e sua respectiva classificação neste trabalho está apresentada no ANEXO A. Há que se ressaltar que um grupo foi acrescido à classificação do CID-10 e intitulado de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM), seguindo a definição proposta por Rissato, Romano-Lieber e Lieber (2008), onde foram alocados os eventos tipicamente relacionados a qualidade dos medicamentos, ineficácia do produto ou falta de resposta terapêutica e problemas relacionados ao uso, conforme descrito anteriormente.

Um outro problema encontrado nos dados foram os relatórios duplicados. Para resolver esse problema, uma recomendação do FDA é a de adotar o número CASO mais recente, a variável "CASEVERSION" é o número da versão do relatório de segurança, o caso inicial é a versão 1 e o acompanhamento do caso será sequencialmente números de versão incrementados (por exemplo, 2, 3, 4, etc.). No período do primeiro trimestre de 2004 até o quarto trimestre de 2012 essa variável possuía um outro nome "FOLL_SEQ", e para o caso inicial era a versão 0 e o acompanhamento do caso era sequencialmente os números de versão incrementados. Seguindo esses passos, as duplicações foram removidas da base de dados.

Tabela 2 – Divisão dos capítulos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10)

Capítulo	Códigos	Títulos
I	A00-B99	Algumas doenças infecciosas e parasitárias
II	C00-D48	Neoplasma (tumores)
III	D50-D89	Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários
IV	E00-E90	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas
V	F00-F99	Transtornos mentais e comportamentais
VI	G00-G99	Doenças do sistema nervoso
VII	H00-H59	Doenças do olho e anexos
VIII	H60-H95	Doenças do ouvido e da apófise mastoide
IX	I00-I99	Doenças do aparelho circulatório
X	J00-J99	Doenças do aparelho respiratório
XI	K00-K93	Doenças do aparelho digestivo
XII	L00-L99	Doenças da pele e do tecido subcutâneo
XIII	M00-M99	Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo
XIV	N00-N99	Doenças do aparelho geniturinário
XV	O00-O99	Gravidez, parto e puerpério
XVI	P00-P96	Algumas afecções originadas no período perinatal
XVII	Q00-Q99	Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas
XVIII	R00-R99	Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificado em outra parte
XIX	S00-T98	Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas
XX	V01-Y98	Causas externas de morbidade e de mortalidade
XXI	Z00-Z99	Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde
XXII	U00-U99	Códigos para propósitos especiais

Em seguida, se tinha os dados como na Tabela 3, em que "primaryid" é a variável que indica o indivíduo. É possível observar que um mesmo indivíduo tinha relacionado ao medicamento mais que um evento adverso (variável "pt"). Para resolver esse problema, os dados foram colocados em colunas e cada linha indicava um indivíduo específico.

Tabela 3 – Amostra da Base de dados FAERS

primaryid	**drugname**	**sex**	**age_grp**	**route**	**pt**	**out_cod**
6453766	metoclopramida	m	A	endotraqueal	depressão	ot
6453766	metoclopramida	m	A	endotraqueal	dor de cabeça	ot
6453766	metoclopramida	m	A	endotraqueal	pesadelo	ot
6453766	metoclopramida	m	A	endotraqueal	tremor	ot

Antes da análise, todos os nomes de medicamentos foram unificados em nomes genéricos por uma abordagem de mineração de texto, pois o FAERS permite o registro

de nomes arbitrários de medicamentos, incluindo nomes comerciais e abreviaturas. Para diminuir os valores perdidos, foi feito uma transformação manual para unificar a variável idade, e estabelecer para qual faixa etária estava designada.

Numa fase inicial de análise exploratória dos dados, foram obtidos alguns padrões que permitiram conhecer melhor os dados, e esses estão descritos a seguir. Conforme referido anteriormente, para a descoberta de regras de associação com itens frequentes, foi utilizado o *software* R. Para ter uma primeira ideia sobre o número de *itemsets* frequentes fez-se variar o suporte e a confiança para cada um dos medicamentos procinéticos e antieméticos proposto nesse trabalho. Após essa primeira fase, foi fixado algumas variáveis como consequentes com o objetivo de encontrar alguma regra clinicamente significativa. Os resultados obtidos estão dispostos a seguir.

Capítulo 4

RESULTADOS

4.1 Análise Descritiva

Após o tratamento dos dados foram identificados 33.695 indivíduos com reações adversas a medicamentos da classe dos procinéticos e antieméticos reportadas. Neste trabalho os resultados foram analisados de modo geral, envolvendo todos os medicamentos estudados conjuntamente, bem como separados por medicamento. A Tabela 4 apresenta os resultados de frequência de notificações por medicamento.

Tabela 4 – Distribuição de frequências de notificação dos medicamentos procinéticos e antieméticos constantes do banco de dados FAERS entre os anos de 2004 a 2017.

Medicamentos	**N**	**%**
metoclopramida	14.450	42,88
ondansetrona	13.195	39,16
domperidona	3.594	10,67
meclizina	1.847	5,48
cisaprida	335	0,99
bromoprida	126	0,37
tegaserode	126	0,37
alosetrona	22	0,06
Total	**33.695**	**100**

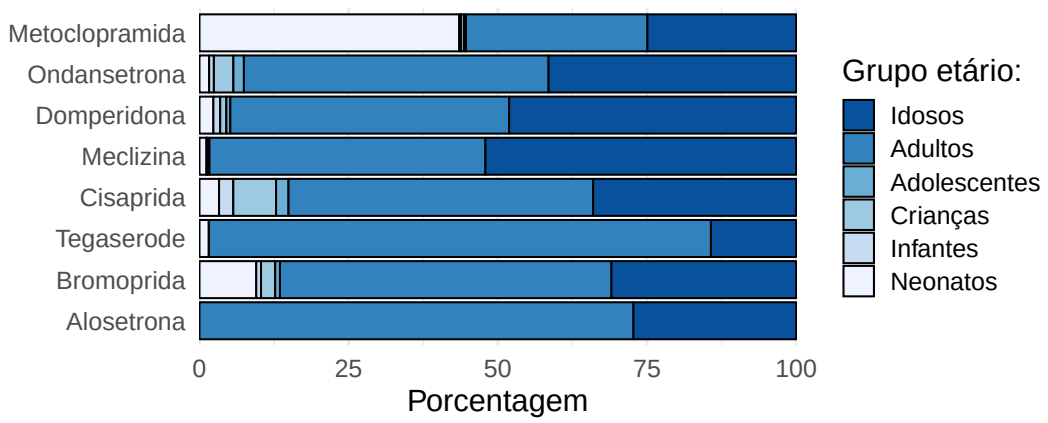
Conforme apresentado, os medicamentos mais notificados foram a metoclopramida com 43%, ondansetrona com 40%, seguido pela domperidona com 11% das notificações. Os outros medicamentos somaram uma baixa frequência e os resultados podem ser observados diretamente na Tabela 4.

A Figura 6 apresenta a frequência de faixas etárias dos indivíduos com reações adversas aos procinéticos notificadas. As faixas etárias foram classificadas de acordo com Guideline (2000). Observou-se que a maior frequência de notificações espontâneas deu-

se para adultos (N=14.026; 41,62%), seguidos por idosos (N=11.946; 35,45%) e neonatos (N=6.637; 19,70%).

Esse padrão de distribuição de frequência por faixa etária foi mantido para a maioria dos medicamentos, quando analisados separadamente. Entretanto, três deles metoclopramida, domperidona e meclizina, seguiram outro comportamento. Para a metoclopramida, a faixa etária mais reportada foi a de neonatos (N=6.291; 43,54%), enquanto que para domperidona e meclizina a maior frequência foi observada em idosos (N=1.729; 48,10%) e (N=962; 52,08%), respectivamente.

Figura 6 – Distribuição de frequência das faixas etárias do número de indivíduos com notificação no banco AERS do FDA.



Quando cada faixa etária é analisada separadamente, dois dados se destacaram. Dentre as 6.637 notificações encontradas para neonatos, um percentual excessivamente alto, cerca de 97% dessas notificações estão relacionadas ao uso do medicamento metoclopramida (N=6.291; 97,78%). Situação parecida ocorreu com a ondansetrona e a faixa etária crianças. Das 569 notificações de crianças, cerca de 75% citam o medicamento ondansetrona (N=431; 75,75%) (ANEXO B-Tabela 47).

O sexo foi outra variável com valores bastante díspares entre as categorias. Os dados mostram que as mulheres têm maior número de relatos de eventos adversos quando comparados aos homens (18.124; 53,79%) e (12.735 ; 37,79%), respectivamente. Os dados estão apresentados na Tabela 5. Essa alta frequência de notificações envolvendo mulheres também foi verificada quando os medicamentos são analisados separadamente.

Tabela 5 – Distribuição de frequências de notificações em relação ao sexo dos indivíduos.

Sexo	**N**	**%**
feminino	18.124	53,79
masculino	12.735	37,79
desconhecido	2.836	8,42
Total	**33.695**	**100**

O método de manuseio do banco de dados trabalhado FAERS organizou cada um dos eventos adversos em uma linha de informação. Portanto, se um indivíduo apresentou mais do que um EAM, as linhas se replicam tanto quanto os EAM notificados. Sendo assim, verificou-se que 33.695 indivíduos apresentaram 74.594 eventos notificados. A frequência de notificações de EAM simultâneos foi avaliada e os resultados estão apresentados na Tabela 6. Os resultados mostraram que a maior parte dos indivíduos apresentaram um único EAM notificado.

Tabela 6 – Distribuição da frequência absoluta do número de EAM notificados de modo concomitante, por indivíduo, para cada medicamento.

Número de reação concomitantes	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14≥**	**Total**
Metoclopramida	8.721	2.128	1.392	912	557	255	145	83	74	59	42	27	24	31	14.450
Ondansetrona	6.111	3.146	1.765	983	469	248	164	120	67	38	26	14	11	33	13.195
Domperidona	1.591	929	525	224	130	66	63	17	11	11	6	4	11	6	3.594
Meclizina	623	375	245	198	85	94	76	38	6	26	17	11	12	41	1.847
Cisaprida	246	48	12	9	5	3	3	1	3	3	2	0	0	0	335
Bromoprida	35	31	24	16	8	4	3	3	1	1	0	0	0	0	126
Tegaserode	58	31	28	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	126
Alosetrona	10	6	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22
TOTAL	**17.395**	**6.694**	**3.994**	**2.352**	**1.256**	**670**	**454**	**262**	**162**	**138**	**93**	**56**	**58**	**111**	**33.695**

Os tipos de eventos adversos foram organizados de acordo com o Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID - 10). Considerando o objetivo deste trabalho e, afim de possibilitar o agrupamento dos eventos reportados, estes foram subdivididos em nível de capítulos, mas não em grupos e categorias.

Ao todo, vinte capítulos classificatórios foram assumidos nesse trabalho, como descrito. Visando tornar mais clara a interpretação desses resultados, discutiremos somente aquelas que apresentarem valores de frequência maiores que 10% para cada medicamento avaliado.

Os resultados das análises de frequência de eventos adversos mostraram que, para todos os medicamentos, o maior percentual de eventos adversos estão classificados no capítulo XVII "Sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratórios"(N=14.722; 19,75%), com exceção dos medicamentos metoclopramida, cisaprida e alosetrona, cujos eventos classificados nesse capítulo aparecem como segundo maior percentual. Para a metoclopramida a maior frequência de eventos foi classificada no Capítulo VI - "Doenças

Tabela 7 – Distribuição de frequência das notificações dos eventos adversos de acordo com a classificação pelo CID-10.

CID - 10	Número de notificações(% por tipo de EAM) [% por medicamento]								
	Metoclopramida	**Ondansetrona**	**Domperidona**	**Meclizina**	**Cisaprida**	**Bromoprida**	**Tegaserode**	**Alosetrona**	**Total**
Capítulo XVIII	4.904 (33,31%) [33,94%]	6.587 (44,74%) [49,92%]	1.915 (13,00%) [53,28%]	1.079 (7,33%) [58,42%]	68 (0,46%) [20,30%]	77 (0,52%) [61,11%]	80 (0,54%) [63,49%]	12 (0,08%) [54,54%]	14.722 (100%) [19,75%]
Capítulo VI	7.285 (77,03%) [50,41%]	1.462 (15.46%) [11,08%]	316 (3,34%) [8,79%]	363 (3,84%) [19,65%]	12 (0,13%) [3,58%]	16 (0,17%) [12,70%]	3 (0,03%) [2,38%]	0 (0%) [0%]	9.457 (100%) [12,68%]
Capítulo XI	1.937 (30,95%) [13,40%]	2.832 (45,25%) [21,46%]	828 (13,23%) [23,04%]	517 (8,26%) [28,00%]	49 (0,78%) [14,62%]	31 (0,49%) [24,60%]	50 (0,80%) [39,68%]	15 (0,24%) [68,18%]	6.259 (100%) [8,39%]
Capítulo IX	1.743 (29,09%) [12,06%]	2.818 (47,03%) [21,36%]	619 (10,33%) [17,22%]	533 (8,89%) [28,86%]	244 (4,07%) [72,83%]	21 (0,35%) [1,67%]	8 (0,13%) [6,35%]	6 (0,10%) [27,27%]	5.992 (100%) [8,04%]
Capítulo X	1.432 (31,60%) [9,91%]	2.156 (47,58%) [16,34%]	544 (12,00%) [15,14%]	344 (7,59%) [18,62%]	22 (0,48%) [6,57%]	33 (0,73%) [26,19%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	4.531 (100%) [6,08%]
Capítulo V	2.062 (47,52%) [14,27%]	1.329 (30,63%) [10,07%]	443 (10,21%) [12,33%]	453 (10,44%) [24,53%]	18 (0,41%) [5,37%]	21 (0,48%) [16,67%]	13 (0,30%) [10,32%]	0 (0%) [0%]	4.339 (100%) [5,82%]
Capítulo IV	1.107 (32,85%) [7,66%]	1.502 (44,57%) [11,38%]	430 (12,76%) [11,96%]	285 (8,46%) [15,43%]	20 (0,59%) [5,97%]	16 (0,47%) [12,70%]	8 (0,24%) [6,35%]	2 (0,05%) [9,09%]	3.370 (100%) [4,52%]
Capítulo XIV	1.000 (32,12%) [6,92%]	1.275 (40,96%) [9,66%]	451 (14,49%) [12,55%]	320 (10,28%) [17,35%]	29 (0,93%) [8,65%]	16 (0,51%) [12,70%]	22 (0,71%) [17,46%]	0 (0%) [0%]	3.113 (100%) [4,17%]
Capítulo XX	1.351 (13,51%) [9,35%]	1.064 (34,33%) [8,06%]	331 (10,68%) [9,21%]	311 (10,03%) [16,84%]	21 (0,68%) [6,27%]	17 (0,55%) [13,49%]	2 (0,06%) [1,59%]	2 (0,06%) [9,09%]	3.099 (100%) [4,16%]
Capítulo III	898 (29,88%) [6,21%]	1.553 (51,68%) [11,77%]	382 (12,71%) [10,63%]	143 (4,76%) [7,74%]	2 (0,07%) [0,59%]	18 (0,60%) [14,28%]	8 (0,27%) [6,35%]	1 (0,03%) [4,54%]	3.005 (100%) [4,03%]
Capítulo XIII	1.100 (36,60%) [7,61%]	1.128 (37,54%) [8,55%]	378 (12,57%) [10,52%]	358 (11,91%) [19,38%]	13 (0,43%) [3,88%]	22 (0,73%) [17,46%]	6 (0.20%) [4,76%]	0 (0%) [0%]	3.005 (100%) [4,03%]
Capítulo I	865 (33,63%) [5,98%]	1.282 (49,84%) [9,71%]	288 (11,19%) [8,01%]	108 (4,20%) [5,84%]	17 (0,66%) [5,07%]	11 (0,43%) [8,73%]	1 (0,04%) [0,79%]	0 (0%) [0%]	2.572 (100%) [3,45%]
Capítulo XII	718 (30,40%) [4,97%]	1.160 (49,11%) [8,79%]	277 (11,73%) [7,71%]	153 (6,48%) [8,28%]	20 (0,85%) [5,97%]	23 (0,97%) [18,25%]	9 (0,38%) [7,14%]	2 (0,08%) [9,09%]	2.362 (100%) [3,17%]
Capítulo XIX	597 (30,07%) [4,13%]	927 (46,70%) [7,02%]	195 (9,82%) [5,42%]	245 (12,34%) [13,26%]	10 (0,50%) [2,98%]	7 (0,35%) [5,55%]	4 (0,20%) [3,17%]	0 (0%) [0%]	1.985 (100%) [2,66%]
Capítulo XXI	1.034 (67,23%) [7,15%]	304 (19,76%) [2,30%]	91 (6,70%) [2,53%]	103 (6,70%) [5,58%]	4 (0,26%) [1,19%]	2 (0,13%) [1,59%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	1.538 (100%) [2,06%]
Capítulo VIII	419 (28,82%) [2,90%]	485 (33,36%) [3,67%]	190 (13,06%) [5,29%]	340 (23,38%) [18,41%]	8 (0,55%) [2,38%]	7 (0,48%) [5,55%]	3 (0,21%) [2,38%]	2 (0,14%) [9,09%]	1.454 (100%) [1,95%]
Capítulo II	344 (26,28%) [2,38%]	723 (55,23%) [5,48%]	138 (10,54%) [3,84%]	84 (6,42%) [4,55%]	11 (0,84%) [3,28%]	9 (0,69%) [7,14%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	1.309 (100%) [1,75%]
Capítulo VII	463 (41,75%) [3,2%]	385 (34,71%) [2,92%]	110 (9,92%) [3,06%]	134 (12,08%) [7,25%]	8 (0,72%) [2,38%]	8 (0,72%) [6,35%]	1 (0,09%) [0,79%]	0 (0%) [0%]	1.109 (100%) [1,48%]
PRM	175 (25,77%) [1,21%]	309 (45,51%) [2,34%]	124 (18,26%) [3,45%]	56 (8,25%) [3,03%]	6 (0,88%) [1,79%]	5 (0,74%) [3,97%]	3 (0,44%) [2,38%]	1 (0,15%) [4,54%]	679 (100%) [0,91%]
Capítulo XV	195 (30,05%) [1,35%]	360 (55,47%) [2,73%]	49 (7,55%) [1,36%]	23 (3,54%) [1,24%]	0 (0%) [0%]	1 (0,15%) [0,79%]	21 (3,23%) [16,61%]	0 (0%) [0%]	649 (100%) [0,87%]
TOTAL	**29.629**	**29.641**	**8.099**	**5.952**	**582**	**361**	**242**	**43**	**74.549**

do Sistema Nervoso"com 50,41%, para a cisaprida, as "Doenças do Aparelho Circulatório"(Capítulo IX) aparecem com 72,83% e a alosetrona em "Doenças do Aparelho Digestivo"(Capítulo XI) com 68,18%. A Tabela 7 apresenta os dados completos de eventos adversos reportados e classificados de acordo com cada medicamento estudado.

A distribuição das frequências dos eventos em relação aos medicamentos são parecidas para alguns Capítulos do CID-10, como observado na Tabela 7, porém para os medicamentos meclizina e bromoprida observam-se eventos adversos classificados em "Doenças do Sistema Osteomuscular e do Tecido Conjuntivo"(Capítulo XIII) com valores em torno de 20%. Outras especificidades podem ser observadas para esses dois medicamentos. A meclizina também apresenta alta frequência de RAM classificadas em "Doenças do Ouvido e da Apófise Mastoide (Capítulo VIII), com valor também em torno de 20%, enquanto que a bromoprida apresenta essa mesma frequência para eventos classificados como "Doenças da pele e do tecido subcutâneo"(Capítulo XII). Os medicamentos metoclopramida e ondansetrona foram os mais reportados, sendo eles responsáveis por mais da metade dos casos notificados.

Outra variável analisada foi o desfecho dos eventos adversos encontrados. Os resultados estão apresentados na Tabela 8. Os dados mostram que o desfecho "Hospitalização" foi o mais frequente para todos os medicamentos, com exceção da metoclopramida, cujo desfecho mais frequente foi "Incapacidade", sendo a "Hospitalização" o segundo mais frequente para esse produto.

Um dos itens descritos foi classificado como "Outros" e engloba todos os desfechos não classificados nos outros itens apresentados na tabela. Nota-se que a frequência verificada para o desfecho "Outros" é bastante alta (N=10.836; 32,16%) e esse dado prejudica a analise global dos resultados, uma vez que não traz informações a respeito dessa variável.

Com um total de 43 notificações que tiveram como desfecho a anomalia congênita, 31 foram pessoas que tomaram o medicamento ondansetrona e, 57,14% das pessoas que tiveram que intervir para evitar dano permanente, tomaram o medicamento metoclopramida. Esse medicamento também foi o responsável por 93,31% das notificações que tiveram como desfecho a incapacidade.

Tabela 8 – Distribuição da frequência dos desfechos dos eventos adversos notificados para cada medicamento procinético.

Desfecho dos eventos adversos	**N(% para cada o desfecho do evento adverso) [% para cada medicamento]**								
	Metoclopramida	**Ondansetrona**	**Domperidona**	**Meclizina**	**Cisaprida**	**Bromoprida**	**Tegaserode**	**Alosetrona**	**Total**
Hospitalização	3.819 (31,03%) [26, 43%]	5.913 (48,04%) [44, 81%]	1.574 (12,79%) [43, 79%]	792 (6,43%) [42, 88%]	86 (0,70%) [25, 67%]	38 (0,31%) [30, 16]	81 (0,66%) [64, 28%]	6 (0,05%) [27, 27%]	12.309 (100%) [36, 53%]
Outros	3.781(34,89%) [26, 16%]	4.674 (43,13%) [35, 42%]	1.306 (12,05%) [28, 03%]	755 (6,97%) [40, 88%]	191 (1,76%) [57, 01%]	75 (0,69%) [59, 52%]	41 (0,38%) [32, 54%]	13 (0,12%) [59, 09%]	10.836 (100%) [32.16%]
Incapacidade	5.121 (93,31%) [35, 44%]	188 (3,42%) [1, 42%]	140 (2,55%) [3, 89%]	35 (0,64%) [1, 89%]	0 (0%) [0%]	1 (0,02%) [0, 79%]	2 (0,04%) [1, 59%]	1 (0,02%) [4, 54%]	5.488 (100%) [16, 29%]
Morte	1.140 (34,05%) [7, 89%]	1.546 (46,18%) [11, 72%]	365 (10,90%) [10, 15%]	245 (7,32%) [13, 26%]	39 (1,16%) [11, 64%]	10 (0,30%) [7, 93%]	1 (0,03%) [0, 79%]	2 (0,06%) [0, 79%]	3.348 (100%) [9, 93%]
Ameaça à vida	535 (33,56%) [3, 70%]	817 (21,25%) [6, 19%]	203 (12,73%) [5, 65%]	17 (1,07%) [0, 92%]	19 (1,19%) [5, 67%]	2 (0,12%) [1, 59%]	1 (0,06%) [0, 79%]	0 (0%) [0%]	1.594 (100%) [4, 730%]
Intervenção necessária para evitar dano permanente	44 (57,14%) [0, 30%]	26 (33,77%) [0, 20%]	5 (6,49%) [0, 14%]	2 (2,60%) [0, 11%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	77 (100%) [0, 23%]
Anomalia Congênita	10 (23,25%) [0, 07%]	31 (72,09%) [0, 23%]	1 (2,32%) [0, 03%]	1 (2,32%) [0, 05%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	43 (100%) [0, 13%]
Total	**14.450** [100%]	**13.195** [100%]	**3.594** [100%]	**1.847** [100%]	**335** [100%]	**126** [100%]	**126** [100%]	**22** [100%]	**33.695** [0, 95%]

Quanto as vias de introdução dos medicamentos, quatro delas foram as reportadas: oral (52%), intravenosa (15%), transplacentária (0,6%) e intramuscular (0,4%). As outras vias reportadas mostraram frequências minoritárias as quais podem ser verificadas no Anexo B, Tabela 48. Um ponto a ser ressaltado é o alto número de vias de introdução descritas como "Desconhecida" pelos notificadores (31%), fazendo com que algumas informações ficassem perdidas.

4.2 Regras de associação utilizando o algoritmo *APRIORI*

O algoritmo *APRIORI* foi utilizado para realizar a análise por regra de associação no conjunto de dados para os medicamentos separadamente. As medidas de interesse utilizadas foram: o suporte, a confiança e o *lift*, como explicados anteriormente. Essas medidas foram ajustadas para cada medicamento, com objetivo de buscar possíveis associações entre variáveis. A seguir serão apresentadas as regras de associação encontradas para cada medicamento.

4.2.1 Metoclopramida

A Tabela 9 apresenta as regras de associação geradas para o medicamento metoclopramida. Os resultados foram obtidos com auxilio do software R, em que suporte mínimo usado foi de 5% e confiança mínima de 5%. Foram selecionadas apenas as regras de tamanho maior ou igual a 5.

Tabela 9 – Regras de associação para o medicamento metoclopramida, utilizou-se suporte mínimo de 5%, confiança mínima de 5% e tamanho mínimo de 5.

	Regras de associação			Estimativas		
	antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{VI, Neonatos, Feminino, Incapacidade}	⇒	{Oral}	0,098	0,936	1,361
[2]	{VI, Neonatos, Oral, Incapacidade}	⇒	{Feminino}	0,098	0,300	0,629
[3]	{Neonatos, Feminino, Oral, Incapacidade}	⇒	{VI}	0,098	0,994	1,972
[4]	{VI, Feminino, Oral, Incapacidade}	⇒	{Neonatos}	0,098	0,971	2,231
[5]	{VI, Neonatos, Feminino, Oral}	⇒	{Incapacidade}	0,098	0,639	1,804

É possível observar que 10% (suporte=0,098) dos indivíduos que tomaram metoclopramida tinham as seguintes característica: faixa etária "Neonatos", sexo "Feminino", evento adverso classificado no CID - 10 em "Doenças do Sistema Nervoso" (Capítulo VI), desfecho do evento adverso a "Incapacidade" e a forma de introdução do medicamento "Oral".

Como as 5 regras da Tabela 9 possuem os mesmos itens, o suporte é o mesmo para todas as regras. Há que se lembrar que o suporte é a quantidade de vezes que o con-

junto formado pelos itens {VI, Neonatos, Feminino, Incapacidade, Oral} está aparecendo no banco de dados, dividido pelo total de indivíduos que notificaram metoclopramida.

A confiança da regra $[1]$ é cerca de 94%. Este valor indica que 94% dos indivíduos que notificaram: a)"Doenças do Sistema Nervoso"(Capítulo VI), b) faixa etária "Neonatos", c) sexo "Feminino"e; d) desfecho "Incapacidade", também pertenciam ao grupo que tomaram metoclopramida na forma "Oral".

Já na regra $[2]$, 30% (confiança=0,300) dos indivíduos que notificaram eventos em "Doenças do Sistema Nervoso"(Capítulo VI), "Neonatos", forma "Oral", e desfecho "Incapacidade", eram do sexo Feminino. Há que se esclarecer que, se 30% dos indivíduos eram do sexo feminino, os outros 70% pertencem ao sexo "Masculino" e "Desconhecido".

O *lift* dessa regra é 0,629. Isso significa que o antecedente e o consequente são negativamente correlacionados, ou seja, conforme aumenta o número de indivíduos que notificaram "Doenças do Sistema Nervoso"(Capítulo VI), "Neonatos", forma "Oral", e desfecho "Incapacidade", diminui o sexo "Feminino".

Ainda na Tabela 9, temos que 99% (confiança=0.994) dos indivíduos com as características antecedentes dado pela regra 3, tiveram o evento adverso em "Doenças do Sistema Nervoso"(Capítulo VI).

Com o intuito de encontrar associações que sejam clinicamente significativas, fixamos as variáveis de maior interesse para este trabalho. Optou-se pela seleção das variáveis de maior frequência para cada medicamento. Será apresentado apenas as variáveis fixadas que mostraram regras interessantes do ponto de vista clínico.

A Tabela 10 apresenta as regras para o medicamento metoclopramida, fixando como consequente as classes no CID - 10 de: "Doenças do Sistema Nervoso"(Capítulo VI), "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) ou "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V). Foi utilizado para essa análise suporte de 5% e confiança de 20%.

As regras $[2]$ e $[3]$ nos mostra que cerca de 6% dos indivíduos que relataram eventos adversos relacionados a "Doenças do Sistema Nervoso"(Capítulo VI), também relataram o evento adverso em "Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com serviços de saúde"(Capítulo XXI) e "Causas externas de morbidade e mortalidade"(Capítulo XX).

Cerca de 9% (suporte=0,089) dos indivíduos que relataram eventos adversos "Transtornos mentais e comportamentais" também relataram "Doenças do Sistema Nervoso". Essa associação pode ser explicada por serem parecidos e as vezes confundidos os eventos adversos relacionados a esses dois capítulos (regra $[4]$).

O capítulo XVIII "Sintomas e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte" é um dos mais frequentes e de difícil interpretação.

Isso porque muitos eventos e resultados alterados de exames laboratoriais são classificados neste Capítulo. Sendo assim, a associação entre esse capítulo e outras varáveis não traz muitas informações devido ao grande número de tipos de alterações assumidas e agrupadas nesse Capítulo. Sendo assim, o Capítulo XVIII somente foi considerado quando o mesmo estivesse associado a outros eventos, pertencentes a outros Capítulos. Nessa perspectiva, a regra $[9]$ mostra que 6% dos indivíduos que tomaram o medicamento metoclopramida tiveram, concomitantemente, eventos relacionados ao capítulo XVIII, a "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V) e também a "Doenças do Sistema Nervoso"(Capítulo VI).

Dentre as associações mais significativas com incremento de informações, viu-se que, quando a notificação indicar o uso de metoclopramida oral apresentando eventos classificados como "Transtornos Mentais e Comportamentais" e também em "Sintomas, sinais e achados anormais de exames", a probabilidade de haver outro evento classificado em Doenças do Sistema Nervoso"é de 78% (confiança=0,778). Essa associação é vista pela regra $[14]$, Tabela 10.

Quando fixamos como consequente o evento adverso na classe CID - 10 "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) é possível observa que as faixas etárias que tiveram uma maior frequência relacionada a esse evento foram a de "Idosos"e a "Adultos" com cerca de 6%, cada um (Regras $[16]$ e $[17]$).

Quando fixamos como consequente o evento adverso na classe CID - 10 "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V) verificamos que 9% (suporte=0,097) dos indivíduos relataram "Sintomas e achados anormais de exames clínicos e de laboratório" e "Transtornos mentais e comportamentais" ao mesmo tempo (Regra$[19]$).

Dado que o indivíduo teve o evento em "Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde" (Capítulo XXI) e tomaram o medicamento na forma "Oral", 79%(confiança=0,791) também relataram "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V)(regra $[20]$).

Os *lift* das regras $[18], [20], [21]$ e $[25]$ foram relativamente altos quando comparados com os demais. O *lift* para a regra $[23]$ é 5,198. Isso significa que as pessoas que tiveram eventos adversos "Transtornos mentais e comportamentais" (Capítulo V) é 5,198 vezes maior entre os indivíduos que relataram "Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde" (Capítulo XXI) e forma de introdução "Oral". As outras informações estão apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 – Regras de associação para o medicamento metoclopramida, fixando como consequente os eventos adversos na classificação CID - 10 "Doenças do Sistema Nervoso"(Capítulo VI) ou "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) ou "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo XI). Utilizou-se suporte minimo de 5% e confiança minima de 20%.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{}	⇒	{VI}	0,504	0,504	1,000
[2]	{XXI}	⇒	{VI}	0,056	0,781	1,550
[3]	{XX}	⇒	{VI}	0,055	0,588	1,167
[4]	{V}	⇒	{VI}	0,089	0,624	1,237
[5]	{Incapacidade}	⇒	{VI}	0,343	0,967	1,919
[6]	{Neonatos}	⇒	{VI}	0,425	0,976	1,936
[7]	{Oral}	⇒	{VI}	0,454	0,661	1,310
[8]	{XXI, Oral}	⇒	{VI}	0,055	0,860	1,706
[9]	{XVIII, V}	⇒	{VI}	0,064	0,657	1,304
[10]	{V, Oral}	⇒	{VI}	0,076	0,746	1,479
[11]	{Neonatos, Incapacidade}	⇒	{VI}	0,338	0,997	1,978
[12]	{Oral, Incapacidade}	⇒	{VI}	0,331	0,984	1,951
[13]	{Neonatos, Oral}	⇒	{VI}	0,414	0,988	1,960
[14]	{XVIII, V, Oral}	⇒	{VI}	0,053	0,778	1,543
[15]	{Neonatos, Oral, Incapacidade}	⇒	{VI}	0,327	0,997	1,978
[16]	{Idosos}	⇒	{IX}	0,053	0,213	1,763
[17]	{Adultos}	⇒	{IX}	0,062	0,203	1,685
[18]	{XXI}	⇒	{V}	0,053	0,742	5,198
[19]	{XVIII}	⇒	{V}	0,097	0,286	2,005
[20]	{XXI, Oral}	⇒	{V}	0,050	0,791	5,547
[21]	{XVIII, VI}	⇒	{V}	0,064	0,598	4,187
[22]	{XVIII, Feminino}	⇒	{V}	0,061	0,320	2,243
[23]	{XVIII, Oral}	⇒	{V}	0,068	0,349	2,442
[24]	{VI, Feminino}	⇒	{V}	0,053	0,247	1,731
[25]	{XVIII, VI, Oral}	⇒	{V}	0,053	0,637	4,463

4.2.2 Ondansetrona

Para o medicamento ondansetrona, quando procurou-se pelas regras de associações de tamanho maior ou igual a cinco não foi possível encontrar regras clinicamente significativas, mesmo considerando os suporte mínimo de 2% e confiança mínima de 4% (ANEXO C-Tabela 49). As regras encontradas foram apenas com os itens mais frequentes já comentados nas análises descritivas como: faixa etária "Adulto", sexo "Feminino", forma de introdução "Oral" e eventos adversos na classe CID-10 "Sintomas e achados anormais de exames clínicos e de laboratório"(Capítulo XVIII).

Assim como para o medicamento metoclopramida, foram fixadas algumas variáveis de interesse para esse medicamento. Os resultados que agregaram informações re-

levantes estão apresentados na Tabela 11. Nesta tabela pode ser observado o conjunto de regras de associação obtidas quando foi fixado como consequente as seguintes variáveis: faixa etária "Idoso", ou "Doenças do sistema nervoso"(Capítulo VI), ou "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) e/ou "Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas"(Capítulo IV). Utilizou-se suporte mínimo de 5% e confiança mínima de 5%.

É possível observar que cerca de 40%(suporte=0,41) dos indivíduos que relataram ondansetrona se encontram na faixa etária "Idosos"(Regra $[1]$). Desses 40% cerca de 20% são do sexo "Masculino"e tiveram como desfecho do evento adversos relatado a "Hospitalização"(Regras $[6]$ e $[7]$).

A probabilidade de se obter em uma mesma notificação "Morte" como desfecho do EAM e "Idoso" como faixa etária é de 6%(suporte=0,06 ; Regra $[2]$). A confiança dessa regra é 0,49 o que indica que dado que o indivíduo relatado faleceu a probabilidade de ser "Idoso" é cerca de 50%. Há de se lembrar que a faixa etária esta dividida em 5 classes que são: "Neonatos (0-1 mês)", "Infantil(1-24 meses)","Crianças(2-12 anos)", "Adolescentes(12-16 anos)", "Adultos(16-64 anos)"e "Idosos($\geq$ 65)", se 50% dos casos de morte estão relacionados com os idosos os outros 50% ficam divididos nessas outras classes.

Ainda quando fixou-se a faixa etária "Idosos" foi observado que os eventos adversos relacionados com essa faixa quando se notificou o medicamento ondansetrona foram: a)"Doenças do aparelho respiratório (Capítulo X)"com 8% (suporte=0,08) das notificações; b)"Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários (Capítulo III)"com 6% (suporte=0,06); e c) "Sintomas e achados anormais de exames clínicos e de laboratório (Capítulo XVIII)"e "Doenças do aparelho digestivo (Capítulo XI)"juntas com 5% (suporte=0,05) das notificações de "Idosos". Isso pode ser observado nas regras $[3]$,$[4]$ e $[8]$.

"Doenças do aparelho respiratório"(Capítulo X) foi uma das variáveis fixadas para o medicamento ondansetrona e observou-se que esse EAM foi mais relatado entre indivíduos do sexo "masculino", visto que o sexo "feminino" e o capítulo X ocorreu em apenas 9% (suporte=0,09) das notificações (Regra $[19]$).

Tabela 11 – Regras de associação para o medicamento ondansetrona, fixando como consequente a faixa etária "Idoso"ou "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) ou "Doenças do aparelho respiratório"(Capítulo X) ou "Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas"(Capítulo IV). Utilizou-se suporte mínimo de 5% e confiança mínima de 5%.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{}	⇒	{Idoso}	0,41	0,41	1,00
[2]	{Morte}	⇒	{Idoso}	0,06	0,49	1,19
[3]	{III}	⇒	{Idoso}	0,06	0,49	1,19
[4]	{X}	⇒	{Idoso}	0,08	0,49	1,17
[5]	{Oral}	⇒	{Idoso}	0,14	0,44	1,07
[6]	{Masculino}	⇒	{Idoso}	0,21	0,48	1,15
[7]	{Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,20	0,45	1,08
[8]	{XVIII, XI}	⇒	{Idoso}	0,05	0,43	1,03
[9]	{Masculino, Oral}	⇒	{Idoso}	0,07	0,53	1,27
[10]	{Oral, Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,07	0,47	1,13
[11]	{Masculino, Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,10	0,50	1,20
[12]	{}	⇒	{IX}	0,21	0,21	1,00
[13]	{Intravenosa}	⇒	{IX}	0,08	0,26	1,21
[14]	{Masculino}	⇒	{IX}	0,10	0,23	1,08
[15]	{XVIII}	⇒	{IX}	0,11	0,22	1,03
[16]	{XVIII, Adulto}	⇒	{IX}	0,06	0,22	1,05
[17]	{}	⇒	{X}	0,16	0,16	1,00
[18]	{Idoso}	⇒	{X}	0,08	0,19	1,17
[19]	{Feminino}	⇒	{X}	0,09	0,16	1,00
[20]	{XVIII}	⇒	{X}	0,09	0,17	1,07
[21]	{XVIII,Feminino}	⇒	{X}	0,05	0,18	1,08
[22]	{}	⇒	{IV}	0,11	0,11	1,00
[23]	{Masculino}	⇒	{IV}	0,05	0,12	1,05
[24]	{Hospitalização}	⇒	{IV}	0,06	0,13	1,11
[25]	{Adulto}	⇒	{IV}	0,06	0,12	1,01
[26]	{XVIII}	⇒	{IV}	0,07	0,14	1,25

Diferente do EAM citado acima, "Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas" (Capítulo IV) é mais frequente entre o sexo "Feminino". Isso pode ser observado pela regra [23], em que a probabilidade de ocorrer o sexo "Masculino"e o capítulo "IV" é de 5%.

4.2.3 Domperidona

A Tabela 12 mostra as regras de associações encontradas para o medicamento domperidona. As medidas mínimas utilizadas foram 3% para suporte e confiança e o tamanho mínimo foi 5.

Tabela 12 – Regras de associação para o medicamento domperidona, utilizou-se suporte minimo de 3%, confiança minima 3% e tamanho minimo de 5.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{XVIII, Idoso, Feminino, Hospitalização}	⇒	{Oral}	0,04	0,61	1,00
[2]	{Idoso, Feminino, Oral, Hospitalização}	⇒	{XVIII}	0,04	0,46	0,87
[3]	{XVIII,Idoso, Oral, Hospitalização}	⇒	{Feminino}	0,04	0,57	0,98
[4]	{XVIII, Feminino, Oral, Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,04	0,55	1,14
[5]	{XVIII, Idoso, Feminino, Oral}	⇒	{Hospitalização}	0,04	0,44	1,01

Os itens mais frequentes nas notificações para o medicamento domperidona foram: faixa etária "Idosos", sexo "Feminino", evento adverso classificado no CID - 10 em "Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório"(Capítulo XVIII), desfecho do evento adverso a "Hospitalização" e a forma de introdução do medicamento "Oral". Esses itens juntos apareceram em 4%(suporte=0,04) dos indivíduos que notificaram domperidona e podem ser observados na Tabela 12.

A probabilidade do indivíduo ser da faixa etária "Idoso" é 55% (confiança=0,55) dado que ele apresentou as características: a) evento em "Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório"(Capítulo XVIII); sexo "Feminino"; forma de introdução "oral"; e desfecho "Hospitalização"(Regra [4]). As demais regras podem ser observadas na Tabela 12.

O mesmo procedimento foi utilizado para o medicamento domperidona. As variáveis mais pertinentes para esse estudo foram fixadas e as regras que foram consideradas mais importantes clinicamente estão apresentadas na Tabela 13. As variáveis fixadas para domperidona foram: as faixa etária "Idoso" e "Adulto", e os EAM classificados no CID-10 em "Doenças do aparelho respiratório"(Capítulo X), "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V) e "Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas"(Capítulo IV).

A confiança da regra [2] é 56%, isso indica que se o indivíduo faleceu a probabilidade dele ser "Idoso"é de 56%. Ainda para essa regra temos que cerca de 6%(suporte=0,057) dos idosos que relataram domperidona faleceram.

Os eventos adversos relacionados com a faixa etária "Idoso" foram: "Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários" (Capítulo III) com 5%, "Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas" (Capítulo IV) com 6%, "Doenças do aparelho geniturinário" (Capítulo XIV) com cerca de 7%, "Doenças do aparelho circulatório" (Capítulo IX) com 9% e "Doenças do aparelho digestivo" (Capítulo XI) com 11% das notificações (Regras [2]-[7]).

Tabela 13 – Regras de associação para o medicamento domperidona, fixando como consequente a faixa etária "Idoso"ou "Adulto"ou "Doenças do aparelho respiratório"(Capítulo X) ou "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V) ou "Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas"(Capítulo IV). Utilizou-se suporte mínimo de 5% e confiança mínima de 5%.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{}	⇒	{Idoso}	0,481	0,481	1,000
[2]	{Morte}	⇒	{Idoso}	0,057	0,564	1,173
[3]	{III}	⇒	{Idoso}	0,054	0,508	1,056
[4]	{IV}	⇒	{Idoso}	0,062	0,516	1,073
[5]	{XIV}	⇒	{Idoso}	0,067	0,532	1,106
[6]	{IX}	⇒	{Idoso}	0,089	0,519	1,078
[7]	{XI}	⇒	{Idoso}	0,112	0,488	1,014
[8]	{Masculino}	⇒	{Idoso}	0,205	0,496	1,030
[9]	{Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,237	0,541	1,124
[10]	{Oral}	⇒	{Idoso}	0,299	0,486	1,011
[11]	{IX,Feminino}	⇒	{Idoso}	0,054	0,546	1,135
[12]	{IX,Oral}	⇒	{Idoso}	0,055	0,550	1,143
[13]	{XI,Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,058	0,549	1,141
[14]	{XI,XVIII}	⇒	{Idoso}	0,071	0,517	1,075
[15]	{XI,Oral}	⇒	{Idoso}	0,071	0,515	1,071
[16]	{Masculino,Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,103	0,543	1,128
[17]	{XVIII,Masculino}	⇒	{Idoso}	0,107	0,505	1,050
[18]	{XVIII,Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,112	0,545	1,132
[19]	{Feminino,Oral}	=>	{Idoso}	0,168	0,490	1,019
[20]	{XVIII,Feminino,Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,065	0,546	1,135
[21]	{Feminino,Oral,Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,086	0,561	1,166
[22]	{}	⇒	{Adulto}	0,467	0,467	1,000
[23]	{XIII}	⇒	{Adulto}	0,052	0,497	1,065
[24]	{V}	⇒	{Adulto}	0,059	0,476	1,020
[25]	{XI}	⇒	{Adulto}	0,109	0,475	1,016
[26]	{Feminino}	⇒	{Adulto}	0,286	0,488	1,045
[27]	{XI,Feminino}	⇒	{Adulto}	0,069	0,501	1,072
[28]	{XVIII,Feminino}	⇒	{Adulto}	0,159	0,494	1,057
[29]	{}	⇒	{X}	0,151	0,151	1,000
[30]	{Masculino}	⇒	{X}	0,070	0,168	1,112
[31]	{XVIII}	⇒	{X}	0,083	0,157	1,035
[32]	{}	⇒	{V}	0,123	0,123	1,000
[33]	{Adulto}	⇒	{V}	0,059	0,126	1,020
[34]	{Feminino}	⇒	{V}	0,075	0,127	1,032
[35]	{XVIII}	⇒	{V}	0,082	0,154	1,250
[36]	{XVIII,Feminino}	⇒	{V}	0,051	0,159	1,287
[37]	{}	⇒	{IV}	0,120	0,120	1,000
[38]	{Hospitalização}	⇒	{IV}	0,061	0,140	1,174
[39]	{Idoso}	⇒	{IV}	0,062	0,128	1,073
[40]	{Feminino}	⇒	{IV}	0,071	0,121	1,008
[41]	{XVIII}	⇒	{IV}	0,068	0,128	1,074
[42]	{Oral}	⇒	{IV}	0,083	0,136	1,136
[43]	{XVIII,Oral}	⇒	{IV}	0,050	0,147	1,226

Quando se fixa a variável "Adulto" verifica-se um evento adverso que ainda não havia sido observado para os outros medicamentos, o evento classificado no CID-10 em "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo"(Capítulo XIII) e a faixa etária "Adulto" foram notificados em 5% dos indivíduos para domperidona. Isso pode ser observado na regra [23].

Nas regras [31], [35] e [41] observa-se que o indivíduo que relatou o capítulo XVIII também relatou em 8% das notificações "Doenças do aparelho respiratório" e "Transtornos mentais e comportamentais", e em 6% "Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas".

4.2.4 Meclizina

As regras para o medicamento meclizina estão apresentadas na Tabela 14, foi utilizado o suporte mínimo de 4% e confiança mínima de 90%. Essa confiança de 90% foi considerada com o intuito de diminuir a quantidade de regras de associação, mantendo apenas as que possuíam confiança maior ou igual a 90%.

De todos os medicamentos procinéticos apresentados até este momento, é possível observar que meclizina obteve o maior número de tipos de EAM (Capítulos) acontecendo concomitantemente em um mesmo indivíduo. Isso pode ser observado pelo fato de ter em uma mesma notificação mais que um evento adverso classificado em diferentes categorias. Fato esse apresentado na Tabela 6. Os eventos adversos classificados no CID-10 em "Transtornos mentais e comportamentais" (Capítulo V), "Doenças do ouvido e da apófise mastoide" (Capítulo VIII) e "Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório" (Capítulo XVIII) e sexo "Feminino" foram encontrados em 4% das notificações para o medicamento meclizina (Regra [1]).

Eventos adversos não comuns em outros medicamentos podem ser observados para meclizina, por exemplo, "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo" (Capítulo XIII) apareceu em 4% das notificações feitas para o medicamento meclizina juntamente com as características: faixa etária "Idoso" e sexo "Feminino". Isso pode ser observado na regra [9].

A análise dessa tabela fica difícil devido a quantidade de itens relacionados a eventos adversos classificados no CID-10 em Capítulos distintos. Visto isso, para melhor interpretar os resultados do medicamento meclizina, será feito o estudo fixando algumas variáveis como feito para os outros medicamentos já estudados.

Tabela 14 – Regras de associação para o medicamento meclizina, utilizou-se suporte minimo de 4%, confiança minima de 90% e tamanho minimo de 5 itens.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{V,XI,VIII,Feminino}	⇒	{XVIII}	0,04	0,94	1,60
[2]	{X,XI,XIII,Feminino}	⇒	{XVIII}	0,04	0,94	1,60
[3]	{IX,V,X,XI}	⇒	{XVIII}	0,04	0,95	1,63
[4]	{V,X,XI,Feminino}	⇒	{XVIII}	0,04	0,93	1,59
[5]	{IX,V,X,Feminino}	⇒	{XVIII}	0,04	0,95	1,63
[6]	{IX,X,XI,Feminino}	⇒	{XVIII}	0,04	0,93	1,59
[7]	{V,XI,XIII,Feminino}	⇒	{XVIII}	0,05	0,95	1,63
[8]	{IX,XI,XIII,Feminino}	⇒	{XVIII}	0,04	0,94	1,61
[9]	{XI,XIII,Idoso,Feminino}	⇒	{XVIII}	0,04	0,97	1,67
[10]	{IX,V,XI,Feminino}	⇒	{XVIII}	0,05	0,96	1,63
[11]	{IX,XI,Idoso,Feminino}	⇒	{XVIII}	0,04	0,91	1,56

As Tabelas 15 e 16 trazem as regras obtidas para o medicamento meclizina quando fixamos como consequente as variáveis: faixa etária "Idoso", os eventos classificados no CID-10 em "Doenças do aparelho circulatório" (Capítulo IX), "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V), "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo" (Capítulo XIII) e/ou sexo "Feminino". Para esse medicamento foi admitido suporte e confiança mínimos de 10%.

As regras [2], [4] e [5] mostram que os eventos classificados no CID-10 em "Doenças do aparelho respiratório" (Capítulo X) , "Doenças do aparelho digestivo" (Capítulo XI) e "Doenças do aparelho circulatório" apareceram vinculados a faixa etária "Idoso" entre 10% e 16% das notificações feitas para o medicamento meclizina (verifique a Tabela 15). Ainda, a respeito dessas regras, é possível observar que em média 55% dos indivíduos que tiveram o evento classificado em um desses três Capítulos citados acima eram "Idosos".

Os EAM classificados em "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo" (Capítulo XIII), "Transtornos mentais e comportamentais" (Capítulo V) e "Doenças do aparelho circulatório" (Capítulo IX) foram relatados conjuntamente com "Doenças do aparelho digestivo" (Capítulo XI) em 10% das notificações para o medicamento meclizina (Regras [10]-[12]).

Quando fixamos como consequente o evento adverso classificado no CID-10 em "Doenças do aparelho circulatório" (Capítulo IX), verifica-se na regra [13] que a probabilidade do indivíduo "Idoso" obter EAM em "Doenças do aparelho circulatório"é de 30% (confiança=0,307).

Um Capítulo XIII "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo" apareceu como frequente apenas para o medicamento meclizina com 19% (suporte=0,194)

quando comparado com os já estudados anteriormente (Regra [16]). Quando foi fixado esse Capítulo, observou-se que indivíduos do sexo "Feminino" que relataram "Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório" tem a probabilidade de cerca de 30% (confiança=0,29) de relatar também eventos em "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo" (Regra [20]).

Tabela 15 – Regras de associação para o medicamento meclizina, fixando como consequente faixa etária "Idoso", os eventos classificados no CID-10 em "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) ou "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V) e ou "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo"(Capítulo XIII) e sexo "Feminino". Utilizou-se suporte mínimo de 10% e confiança mínima de 10%.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{}	⇒	{Idoso}	0,521	0,521	1,000
[2]	{X}	⇒	{Idoso}	0,105	0,564	1,083
[3]	{Masculino}	⇒	{Idoso}	0,165	0,534	1,026
[4]	{XI}	⇒	{Idoso}	0,156	0,557	1,070
[5]	{IX}	⇒	{Idoso}	0,160	0,553	1,063
[6]	{Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,234	0,545	1,047
[7]	{IX, XVIII}	⇒	{Idoso}	0,110	0,559	1,073
[8]	{IX, Feminino}	⇒	{Idoso}	0,108	0,557	1,070
[9]	{}	⇒	{IX}	0,289	0,289	1,000
[10]	{V}	⇒	{IX}	0,104	0,424	1,469
[11]	{XI}	⇒	{IX}	0,100	0,358	1,240
[12]	{Hospitalização}	⇒	{IX}	0,127	0,297	1,028
[13]	{Idoso}	⇒	{IX}	0,160	0,307	1,063
[14]	{XVIII}	⇒	{IX}	0,198	0,338	1,172
[15]	{XVIII, Idoso}	⇒	{IX}	0,110	0,366	1,267
[16]	{}	⇒	{XIII}	0,194	0,194	1,000
[17]	{XI}	⇒	{XIII}	0,104	0,373	1,926
[18]	{XVIII}	⇒	{XIII}	0,154	0,264	1,363
[19]	{Feminino}	⇒	{XIII}	0,145	0,209	1,080
[20]	{XVIII, Feminino}	⇒	{XIII}	0,119	0,290	1,497
[21]	{}	⇒	{V}	0,245	0,245	1,000
[22]	{XI}	⇒	{V}	0,107	0,381	1,554
[23]	{IX}	⇒	{V}	0,104	0,360	1,469
[42]	{Adulto}	⇒	{V}	0,137	0,296	1,208
[25]	{Oral}	⇒	{V}	0,131	0,248	1,011
[26]	{XVIII}	⇒	{V}	0,198	0,338	1,379
[27]	{Feminino}	⇒	{V}	0,182	0,263	1,074
[28]	{XI, XVIII}	⇒	{V}	0,100	0,515	2,101
[29]	{XVIII, Adulto}	⇒	{V}	0,113	0,415	1,691
[30]	{Adulto, Feminino}	⇒	{V}	0,103	0,315	1,285
[31]	{XVIII, Oral}	⇒	{V}	0,105	0,353	1,441
[32]	{XVIII, Feminino}	⇒	{V}	0,146	0,358	1,458

Tabela 16 – Continuação

[33]	{XVIII, VI}	⇒	{Feminino}	0,117	0,774	1,121
[34]	{VIII, XVIII}	⇒	{Feminino}	0,114	0,714	1,034
[35]	{X, XVIII}	⇒	{Feminino}	0,107	0,715	1,035
[36]	{XIII, XVIII}	⇒6	{Feminino}	0,119	0,768	1,112
[37]	{V, Adulto}	⇒	{Feminino}	0,103	0,751	1,087
[38]	{V, XVIII}	⇒	{Feminino}	0,146	0,740	1,071
[39]	{XI, Idoso}	⇒	{Feminino}	0,109	0,701	1,015
[40]	{XI, XVIII}	⇒	{Feminino}	0,143	0,738	1,068
[41]	{IX, Idoso}	⇒	{Feminino}	0,108	0,675	0,976
[42]	{IX, XVIII}	⇒	{Feminino}	0,136	0,688	0,995
[43]	{Adulto, Hospitalização}	⇒	{Feminino}	0,140	0,730	1,056
[44]	{Idoso, Hospitalização}	⇒	{Feminino}	0,165	0,704	1,019
[45]	{Oral, Hospitalização}	⇒	{Feminino}	0,158	0,726	1,050
[46]	{XVIII, Hospitalização}	⇒	{Feminino}	0,164	0,714	1,033
[47]	{Adulto, Oral}	⇒	{Feminino}	0,185	0,711	1,029
[48]	{XVIII, Adulto}	⇒	{Feminino}	0,199	0,730	1,057
[49]	{Idoso, Oral}	⇒	{Feminino}	0,181	0,699	1,011
[50]	{XVIII, Idoso}	⇒	{Feminino}	0,206	0,683	0,988
[51]	{XVIII, Oral}	⇒	{Feminino}	0,211	0,710	1,028
[52]	{XVIII, Adulto, Oral}	⇒	{Feminino}	0,112	0,753	1,090

O evento adverso classificado em "Transtornos mentais e comportamentais" (Capítulo V) também foi uma variável fixada como consequente. Dentre as regras encontradas a regra [28] mostra a probabilidade do indivíduo ter eventos em "Transtornos mentais e comportamentais", dado que o mesmo teve eventos classificados em "Doenças do aparelho digestivo" e "Sintomas e achados anormais em exames clínicos e de laboratório".

Para a variável sexo "Feminino" fixada como consequente as regras encontradas tinham a confiança em torno de 70%, isso pode ser explicado pelo fato de ter para esse medicamento cerca de 70% de notificações para o sexo "Feminino". Algumas regras mais significativas clinicamente foram as [37], [39] e [41], pelo fato dessas regras relacionar uma faixa etária, um sexo e um evento adverso.

É possível verificar na regra [37] que a probabilidade do sexo ser "Feminino" dado que o indivíduo é "Adulto" e teve evento adverso em "Transtornos mentais e comportamentais" é de 75% (confiança=0,751). A regra [39] nos diz que indivíduos que notificaram meclizina eram "Idosos" e tiveram eventos em "Doenças do aparelho digestivo" tem 70% de probabilidade de ser do sexo "Feminino". As outras regras podem ser observadas na Tabela 16.

4.2.5 Cisaprida

Já se sabe que o medicamento Cisaprida foi retirado de mercado por apresentar eventos adversos relacionado a "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) (WYSOWSKI et al., 2001). Nesse banco de dados não foi diferente, encontra-se na Tabela 17 as regras de associação para esse medicamento.

Dessa forma, fixamos a variável evento adverso classificado no CID-10 em "Doenças do sistema circulatório" (Capítulo IX) afim de se comparar com os outros medicamentos estudados. Essas informações se encontram na Tabela 17.

É possível verificar para a regra [1] que 75% dos indivíduos que relataram o medicamento cisaprida tiveram problemas classificados em "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX). Quando o indivíduo era "Idoso" e do sexo "Masculino", a chance de ele vir a ter problemas no aparelho circulatório era de 81%(confiança=0,81) (Regra [6]).

Tabela 17 – Regras de associação para o medicamento cisaprida, fixando como consequente a variável evento adversos classificado no CID-10 em "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX). Utilizou-se suporte minimo de 6%, confiança minima de 40% .

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{}	⇒	{IX}	0,73	0,73	1,00
[2]	{Idoso}	⇒	{IX}	0,27	0,79	1,08
[3]	{Adulto}	⇒	{IX}	0,38	0,75	1,03
[4]	{Feminino}	⇒	{IX}	0,48	0,73	1,00
[5]	{Oral}	⇒	{IX}	0,58	0,78	1,07
[6]	{Idoso, Masculino}	⇒	{IX}	0,11	0,80	1,10
[7]	{Adulto, Masculino}	⇒	{IX}	0,12	0,81	1,12
[8]	{Idoso, Oral}	⇒	{IX}	0,19	0,79	1,09
[9]	{Adulto, Oral}	⇒	{IX}	0,34	0,79	1,08
[10]	{Feminino, Oral}	⇒	{IX}	0,38	0,78	1,07
[11]	{Idoso, Masculino, Oral}	⇒	{IX}	0,08	0,84	1,16

4.2.6 Bromoprida

Para o medicamento bromoprida, as regras de associações encontradas estão apresentadas na Tabela 18, em que foram utilizados suporte mínimo de 6%, confiança mínima de 80% e tamanho da regra de no mínimo 5. Observe que essas medidas de interesse foram relativamente altas quando comparadas com os demais medicamentos, mesmo esse medicamento possuindo apenas 126 notificações. Isso pode ser explicado pela frequência com que apareceram os casos notificados, tendo padrão maior entre os indivíduos.

Tabela 18 – Regras de associação para o medicamento bromoprida, utilizou-se suporte mínimo de 6%, confiança mínima de 80% e tamanho mínimo 5.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{XVIII, XII, Adulto, Oral}	⇒	{Feminino}	0,063	0,889	1,302
[2]	{XII, Adulto, Feminino, Oral}	⇒	{XVIII}	0,063	1,000	1,636
[3]	{XVIII, XI, XIII, Oral}	⇒	{Feminino}	0,071	1,000	1,465
[4]	{XI, XIII, Feminino, Oral}	⇒	{XVIII}	0,071	0,900	1,473
[5]	{XVIII, XI, XIII, Feminino}	⇒	{Oral}	0,071	1,000	1,615
[6]	{XVIII, XIII, Adulto, Oral}	⇒	{Feminino}	0,079	1,000	1,465
[7]	{XIII, Adulto, Feminino, Oral}	⇒	{XVIII}	0,079	0,909	1,488
[8]	{XVIII, XIII, Adulto, Feminino}	⇒	{Oral}	0,079	0,833	1,346
[9]	{XVIII, XI, Adulto, Oral}	⇒	{Feminino}	0,063	0,800	1,172
[10]	{XI, Adulto, Feminino, Oral}	⇒	{XVIII}	0,063	0,889	1,455
[11]	{XVIII, XI, Adulto, Feminino}	⇒	{Oral}	0,063	1,000	1,615

O capítulo que não havia aparecido nas regras de associação para os outros medicamentos até então era o XII "Doenças da pele e do tecido subcutâneo", e para esse medicamento é possível verificar a sua presença entre as regras $[1]$ e $[2]$.

A regra $[1]$ indica que a probabilidade do indivíduo ser do sexo "Feminino" é de 89% (confiança=0,889) entre os "Adultos" que tomaram o medicamento bromoprida na forma "Oral" e relataram eventos em "Doenças da pele e do tecido subcutâneo"(Capítulo XII) e em "Sintomas e achados anormais em exames clínicos e de laboratório"(Capítulo XVIII).

Observe na Tabela 18 que as regras $[2], [3], [5], [6]$ e $[11]$ possuem confiança de 100%. Isso significa que dado que o antecedente ocorreu o consequente também ocorre. Por exemplo, a regra $[6]$ diz que apenas mulheres relataram os eventos em "Sintomas e achados anormais em exames clínicos e de laboratório" e "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo" e faixa etária "Adulto".

Assim como para os outros medicamentos, foram fixadas algumas variáveis como consequentes e as regras estão apresentadas na Tabela 19. As variáveis fixadas para esse medicamento foram: a) "Idoso"; b) "Neonatos"; c) "Transtornos mentais e comportamentais" (Capítulo V); d) "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo" (Capítulo XIII); e) "Feminino". Utilizou-se suporte de 6% e confiança de 30%.

Observa-se quando se fixa a variável "Idoso" uma confiança de 0,471 (Regra $[1]$). Isso significa que 47% dos indivíduos que relataram "Causa externas de morbidade e de mortalidade" (Capítulo XX) estavam na faixa etária "Idoso".

Para o medicamento bromoprida, a faixa etária "Neonatos" aparece na regra de associação $[6]$ associada ao evento adverso classificados em "Doenças do aparelho respiratório" (Capítulo X), essa regra diz que a chance do indivíduo ser "Neonatos" é de 47% dado que esse indivíduo relatou eventos adversos nos Capítulos X e XVIII.

Tabela 19 – Regras de associação para o medicamento bromoprida, fixando como consequente faixas etárias "Idoso"e "Neonatos", os eventos classificados no CID-10 em "Doenças do sistema nervoso"(Capítulo VI) ou "Transtornos mentais e comportamentais"(Capítulo V) ou f) "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo"(Capítulo XIII). Utilizou-se suporte mínimo de 6% e confiança mínima de 30%.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{XX}	⇒	{Idoso}	0,063	0,471	1,520
[2]	{Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,135	0,447	1,445
[3]	{XVIII, Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,071	0,450	1,454
[4]	{Feminino, Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,087	0,458	1,481
[5]	{X, Oral}	⇒	{Neonatos}	0,071	0,409	4,295
[6]	{XVIII,X,Oral}	⇒	{Neonatos}	0,071	0,474	4,974
[7]	{XVIII, XIII}	⇒	{V}	0,063	0,444	2,667
[8]	{XIII, Feminino}	⇒	{V}	0,063	0,400	2,400
[9]	{XVIII, XI}	⇒	{V}	0,071	0,429	2,571
[10]	{XVIII, XIII, Feminino}	⇒	{V}	0,063	0,500	3,000
[11]	{VI}	⇒	{XIII}	0,071	0,562	3,222
[12]	{VI, Feminino}	⇒	{XIII}	0,063	0,615	3,524
[13]	{XVIII, V}	⇒	{XIII}	0,063	0,471	2,695
[14]	{V, Feminino}	⇒	{XIII}	0,063	0,571	3,273
[15]	{XI, Adulto}	⇒	{XIII}	0,063	0,500	2,864
[16]	{XI, Oral}	⇒	{XIII}	0,079	0,435	2,490
[17]	{XVIII, XI}	⇒	{XIII}	0,071	0,429	2,455
[18]	{XI, Feminino}	⇒	{XIII}	0,095	0,632	3,617
[19]	{XVIII, V, Feminino}	⇒	{XIII}	0,063	0,667	3,818
[20]	{XI, Adulto, Feminino}	⇒	{XIII}	0,063	0,727	4,165
[21]	{XVIII, XI, Oral}	⇒	{XIII}	0,071	0,474	2,713
[22]	{XVIII, XI, Feminino}	⇒	{XIII}	0,071	0,692	3,965
[23]	{XVIII, Adulto, Feminino, Oral}	⇒	{XIII}	0,079	0,435	2,490

Mudando a variável fixa como consequente para "Transtornos mentais e comportamentais" (Capítulo V), é possível perceber pela regra [9] que 6% (suporte=0,063) dos indivíduos apresentaram as seguintes características: a) "Sintomas e achados anormais em exames clínicos e de laboratórios" (Capítulo XVIII); b)"Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo" (Capítulo XIII); c) sexo "Feminino"e d)"Transtornos mentais e comportamentais" (Capítulo V).

Quando se fixa o Capítulo XIII "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo" vale ressaltar a regra [19], que diz que uma mulher adulta que apresentou EAM em "Doenças do aparelho digestivo"(Capítulo XI) ela possui uma probabilidade de 72% (confiança=0,72) de também apresentar "Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo" (Capítulo XIII).

4.2.7 Tegaserode

As regras para o medicamento tegaserode quando fixado um tamanho de mínimo de 5 não acrescentou informação diferentes das que já havia na análise descritiva feita anteriormente. Caso o leitor tenha interesse, a tabela se encontra no ANEXO C na Tabela 50.

Na tentativa de encontrar regras clinicamente interessantes para o medicamento tegaserode, assim como para os outros medicamentos, também foi fixado algumas variáveis que se mostraram mais frequentes para esse medicamento: a faixa etária "Idoso", os eventos classificados no CID- 10 em "Doenças do aparelho geniturinário" (Capítulo XIV).

Cerca de 7% dos indivíduos que notificaram o medicamento tegaserode eram da faixa etária "Idoso" tiveram o evento classificado em "Doenças do aparelho digestivo" (Capítulo XI) e o desfecho para o evento "Hospitalização" (Regra [2]).

Quando se fixa "Doenças do aparelho geniturinário" (Capítulo XIV) a regra [8] apresenta que cerca de 37% (confiança=0.367) dos indivíduos notificaram o Capítulo XIV dado que notificaram também: a) sexo "Feminino", b) idade "Adulto", e eventos em c) "Doenças do aparelho digestivo" e "Sintomas e achados anormais em exames clínicos e de laboratório", Capítulos XI e XVIII, respectivamente.

Tabela 20 – Regras de associação para o medicamento tegaserode,fixando como consequente a faixa etária "Idoso", os eventos classificados no CID-10 em "Doenças do aparelho geniturinário"(Capítulo XIV). Utilizou-se suporte mínimo de 6%, confiança mínima de 30%.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{XI}	⇒	{Idoso}	0,079	0,200	1,400
[2]	{XI, Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,071	0,310	2,172
[3]	{XI, Oral}	⇒	{Idoso}	0,079	0,204	1,429
[4]	{Oral, Hospitalização}	⇒	{Idoso}	0,127	0,205	1,436
[5]	{XI, XVIII, Adulto}	⇒	{XIV}	0,087	0,344	1,969
[6]	{XI, XVIII, Feminino}	⇒	{XIV}	0,087	0,306	1,750
[7]	{XI, Adulto, Feminino}	⇒	{XIV}	0,087	0,314	1,800
[8]	{XI, XVIII, Adulto, Feminino}	⇒	{XIV}	0,087	0,367	2,100

4.2.8 Alosetrona

Para o medicamento alosetrona, quando se considera o tamanho mínimo de 5 itens (Tabela 21), observa-se as mesmas variáveis frequentes já citadas para os outros medicamentos. Porém, a regra [4] chama atenção pelo fato de de mulheres adultas relatarem o evento adverso classificado em "Doenças do aparelho digestivo" em 81% (confiança=0,818) das notificações.

Tabela 21 – Regras de associação para o medicamento alosetrona, utilizou-se suporte minimo de 3%, confiança mínima de 20% e tamanho mínimo 5.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{XI, XVIII, Adulto, Oral}	⇒	{Feminino}	0.409	1.000	1.048
[2]	{XI, XVIII, Adulto, Feminino}	⇒	{Oral}	0.409	1.000	1.158
[3]	{XI,XVIII,Feminino,Oral}	⇒	{Adulto}	0.409	1.000	1.375
[4]	{XVIII, Adulto, Feminino, Oral}	⇒	{XI}	0.409	0.818	1.200
[5]	{XI, Adulto, Feminino, Oral}	⇒	{XVIII}	0.409	0.750	1.375

A Tabela 22 apresenta as regras de associações fixando como consequentes as variáveis "Idoso" e "Doenças do aparelho circulatório" (Capítulo IX).

Tabela 22 – Regras de associação para o medicamento alosetrona, fixando como consequente a faixa etária "Idoso", os eventos classificados no CID-10 em "Doenças do aparelho geniturinário"(Capítulo XIV). Utilizou-se suporte mínimo de 6%, confiança mínima de 30%.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{Morte}	⇒	{Idoso}	0.091	1.000	3.667
[2]	{IX}	⇒	{Idoso}	0.091	0.333	1.222
[3]	{VIII}	⇒	{IX}	0.091	1.000	3.667
[4]	{XII}	⇒	{IX}	0.091	1.000	3.667
[5]	{Idoso}	⇒	{IX}	0.091	0.333	1.222
[6]	{XVIII}	⇒	{IX}	0.182	0.333	1.222
[7]	{XVIII,Adulto}	⇒	{IX}	0.182	0.364	1.333
[8]	{XVIII,Oral}	⇒	{IX}	0.182	0.364	1.333

Os indivíduos que para esse medicamento relataram o desfecho "Morte" eram todos da faixa etária "Idoso"(confiança=1)(Regra [1]). A regra [2] mostra que dado que o indivíduo teve o evento classificado em "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX) 33% eram "Idosos".

Indivíduos que relatam "Doenças do ouvido e apófise mastoide"(Capítulo VIII) relatam em sua totalidade "Doenças do aparelho circulatório"(Capítulo IX), isso ocorre também com quem relata "Doenças da pele e do tecido subcutâneo"(Capítulo XII) (Regras [3] e [4]).

Capítulo 5

DISCUSSÃO

Nesse trabalho foram apresentados os resultados obtidos após a análise estatística descritiva e as regras de associação dos dados extraídos da base FAERS. Em uma primeira análise foram encontrados alguns resultados interessantes do ponto de vista da farmacovigilância. Esses resultados serão destacados a seguir.

A metoclopramida e ondansetrona foram os medicamentos com as maiores frequências de notificações espontâneas no banco de dados FAERS. A metoclopramida teve a maior porcentagem de notificações para a faixa etária neonatos. Associado a essa faixa etária, o medicamento metoclopramida apresentou eventos adversos relacionados com o sistema nervoso. Esses eventos adversos são esperados e apresentados na bula de metoclopramida, justamente por esse medicamento desencadear efeitos extrapiramidais e, como nas crianças a barreira hematoencefálica não está totalmente formada, elas são mais suscetíveis a esses eventos (CARVALHO et al., 2003; KATARIA; TRAUB; MARSDEN, 1978). O desfecho mais frequente para o medicamento metoclopramida foi a incapacidade, isso pode estar relacionado justamente pela alta frequência dos eventos adversos na classificação CID-10 em doenças do sistema nervoso,como comentado acima. O outro desfecho foi a hospitalização que se manteve entre os mais frequentes para todos os outros medicamentos.

Os medicamentos ondansetrona e bromoprida, por sua vez, não apresentaram muitas notificações para a faixa etária neonatos e, para as notificações encontradas para essa faixa etária os eventos adversos em geral foram menos severos. A bromoprida não é comercializada mundialmente, mais é uma opcão para pediatras brasileiros. Alguns autores como Portela et al. (2014) e Epifanio et al. (2018) compararam esses três medicamentos: metoclopramida, ondansetrona e bromoprida em emergências pediátricas, e ambos concluíram evidências que demonstraram algum benefício do uso de ondansetrona em relação à bromoprida e à metoclopramida. Esse beneficio é para o quadro de vômito, uma

vez que ondansetrona tem finalidade antiemética, porém para o tratamento de doenças do refluxo em pediatria, ondansetrona não é uma opção terapêutica. Segundo Al-Ansari et al. (2011) a ondansetrona também se mostrou mais eficaz do que a metoclopramida em um estudo de comparação entre esses medicamentos no tratamento de vômito em crianças com gastroenterite aguda na forma de introdução intravenosa. Algo similar foi observado nesse estudo, entretanto, bromoprida também se mostrou mais segura para a faixa etária neonatos quando comparada com metoclopramida, apesar de ser necessário mais estudos clínicos para assegurar o uso pediátrico desses medicamentos.

Para a faixa etária idosos o medicamento metoclopramida apareceu nas regras associado ao evento adverso classificado no CID-10 como doenças do aparelho circulatório. A essa faixa etária é preciso ter cuidado ao relacionar algum evento adverso a medicamentos. Isso porque a polifarmácia (uso de cinco medicamentos ou mais) é comum entre essa faixa etária, o uso concomitante de medicamentos pode acarretar por si só o aparecimento de eventos adversos (HOVSTADIUS; PETERSSON, 2012). As doenças mais comuns nos idosos, segundo Lees e Chan (2011) são: doenças cardiovasculares, sendo a hipertensão a mais prevalente, doenças psíquicas, diabetes melittus, artrites, entre outras. Algumas dessas doenças comum em idosos estão classificadas no CID-10 em doenças do aparelho circulatório o que pode causar certo viés quando se relaciona metoclopramida a esse evento na faixa etária idosos.

O medicamento ondansetrona é um antiemético indicado, segundo o Formulário Terapêutico Nacional 2010 para "profilaxia de náusea e vômito induzidos por antineoplásicos com potencial emetogênico moderado e alto". Em pacientes que fazem o tratamento de quimioterapia o qual, é administrado na forma intravenosa no início do tratamento para evitar náuseas e vômitos. Também é recomendada como profilaxia de náusea e vômito pós-operatórios, por via intravenosa. Na forma oral, a ondansetrona é usada na profilaxia de náuseas e vômitos causados por radioterapia, em adultos (BRASIL et al., 2010). Para esse medicamento foi encontrado os eventos adversos classificados no CID-10 como: doenças do aparelho circulatório, doenças do aparelho respiratório, doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas. Não foram encontrados na literatura informações que associem esses eventos adversos a esse medicamento.

Em um estudo do tipo caso-controle para o medicamento domperidona, Marzi et al. (2015) quantificaram o risco de arritmia ventricular e morte súbita cardíaca, sendo possível verificar o aumento do risco do aparecimento desses eventos em pacientes com idades superiores a 60 anos. Com a abordagem de regras de associação não foram significativos os eventos relacionados a doenças do sistema circulatório, apesar de apresentar 17% de notificações nessa classificação, isso pode ter ocorrido por não ter um padrão na idade, ou sexo entre os indivíduos que relataram domperidona e evento adverso doenças do sistema circulatório.

A meclizina é um medicamento que pode ser usado para o tratamento de vertigem por diminuir a estimulação vestibular e deprimir função labiríntica, exercendo um efeito antiemético, antivertiginoso e anticinetótico (LOCKS et al., 2005). Quando aplica-se a mineração por regras de associação, encontra-se o evento adverso relacionadoa doenças do ouvido e da apófise mastoide, doenças do aparelho geniturinário e doenças do tecido osteomuscular e do tecido conjuntivo. Esses eventos adversos são esperados com o uso do medicamento meclizina (OLIVEIRA et al., 2016).

O fármaco cisaprida apresentou RAM preocupantes como QT prolongado no exame de eletrocardiograma. Tal evento está classificado no CID-10 em Doenças do aparelho circulatório e 75% dos indivíduos que relataram cisaprida tiveram esse evento. Esse resultado não é um achado recente, (WYSOWSKI et al., 2001; BRAN et al., 1995) também relacionaram a cisaprida arritmias cardíacas. Essa RAM foi o motivo de sua retirada do mercado americano no ano 2000 e do mercado brasileiro em 2007.

O medicamento alosetrona[1] foi removido do mercado americano também no ano 2000 e o medicamento tegaserode [2], em 2007. Entretanto, a alosetrona foi reintroduzida naquele mercado em 2002 com restrições de uso. Possivelmente por esse motivo, o número de observações no banco de dados foi baixa para esses dois medicamentos.

Os eventos adversos cardiovasculares causados pelo tegaserode subsidiaram o FDA a retirar o produto do mercado. Os dados encontrados nesse trabalho mostraram que das 126 notificações encontradas para esse medicamento, 6,35% tinham o evento classificado em doenças do aparelho circulatório. Algumas outras notificações referiram em sua maioria a sinais e achados anormais em exames clinícos e de laboratório.

A alosetrona, apesar da ocorrência de eventos adversos gastrintestinais graves com risco de vida, foi reintroduzido em 2002 como dito anteriormente, mas somente para utilização para o tratamento de mulheres com síndrome do intestino irritável com predominância de diarreia grave. Das 22 notificações para a alosetrona, foi observado apenas 1 relatório referente a eventos adversos em usuários do sexo masculino. Isso pode ter acontecido por preenchimento incorreto do banco ou por indicação incorreta do prescritor. Esse medicamento só foi notificado nas faixas etárias adulto e idosos e a maioria das regras estão relacionadas com doenças do sistema circulatório o que pode ser um fator confundidor como já mencionado acima por idosos terem em geral problemas com pressão arterial entre outros.

A mineração usando regras de associação é uma técnica muito utilizada para encontrar padrões em grandes bancos de dados e já se mostrou importante para a indústria

[1] O informativo do FDA foi acessado por : <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/LawsActsandRules/UCM489365.pdf>.

[2] O informativo do FDA foi acessado por : <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm103223.htm>.

logística. Ela foi usada na rede farmacêutica para encontrar padrões em prescrição medicas relacionando quais medicamentos são usados em conjunto (BLANDIZZI; SCARPIGNATO, 2012).

Na área da farmacovigilância a mineração de regras de associação e o algoritmo *APRIORI* estão sendo cada vez mais usados para encontrar padrões entre eventos adversos e medicamentos. Sua eficácia está comprovada para tratar esse tipo de problema (YILDIRIM,2015; IBRAHIM et al., 2016; HARPAZ et al., 2013; KARAHOCA; KARAHOCA ;SANVER,2012; BELYI et al., 2016).

O algoritmo *APRIORI* é muito utilizado por ser um algoritmo de fácil interpretação e ainda por existir várias métricas proporcionando flexibilidade para trabalhar com seus dados. Yildirim (2015), por exemplo, usou no seu trabalho além do suporte e confiança, a convicção e o *lift*. Dessa forma é possível encontrar alguma métrica que se encaixe com o seu problema e gere regras significativas.

Além disso, o algoritmo pode encontrar associações inesperadas no seu banco de dados, enriquecendo assim a sua pesquisa. Uma desvantagem desse algoritmo é que dependendo do suporte mínimo e a confiança adotada, ele pode gerar regras insuficientes que pode confundir o pesquisador. E ainda se o suporte for muito pequeno pode gerar muitas regras acarretando um grande esforço computacional (TAN et al., 2006).

Outro ponto que vale a pena destacar é o potencial por trás dessa base de dados FAERS escolhida para esse trabalho. Há uma infinidade de variáveis para se explorar nesse banco, com ela é possível desenvolver vários trabalhos e agregando ganhos para a farmacovigilância, aumentando a garantia do consumo seguro dos medicamentos pelo pacientes. Consequentemente, essas práticas podem evitar gastos adicionais para o sistema de saúde (KADOYAMA et al., 2012).

Porém, existem alguns problemas relacionados a qualidade dos dados dessa base. O preenchimento incorreto e a grande quantidade de valores perdidos limitam muitas vezes a análise estatística. Em nosso trabalho, a alta frequência de valores perdidos foi observado na variável faixa etária e na via de introdução dos medicamentos.

O algoritmo *APRIORI* trabalha com a frequência de aparecimento dos itens no banco de dados. Em função disso, o alto percentual de valores perdidos e ainda a grande quantidade de eventos adversos dificultou a interpretação das regras de associação.

Capítulo 6

CONCLUSÃO

A metodologia de mineração de dados por regras de associação em particular o algoritmo *APRIORI* se mostrou satisfatória como uma ferramenta da farmacovigilância, pois através das regras foi possível verificar o que já se conhecida a respeito dos eventos adversos relacionados aos medicamentos procinéticos e antieméticos estudados. Apesar de vários eventos adversos observados nesse trabalho já serem conhecidos e descritos na literatura, alguns deles não foram encontrados relatos como: para o medicamento ondansetrona, os eventos adversos relacionados a doenças do aparelho circulatório, respiratório e doenças nutricionais, endócrinas e metabólicas; para o medicamento metoclopramida, eventos relacionados ao sistema circulatório para a faixa etária idoso. Nesse trabalho o medicamento bromoprida apresentou eventos adversos menos severos para a faixa etária neonatos quando comparados com metoclopramida e ondansetrona. Porém não é possível afirmar causalidade com a regra de associação, mais os resultados obtidos nesse trabalho podem servir como um indicativo para futuros pesquisadores.

Referências

ACOSTA, A.; CAMILLERI, M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterology Clinics*, Elsevier, v. 44, n. 1, p. 97–111, 2015. Citado na página 23.

AGRAWAL, R.; IMIELIŃSKI, T.; SWAMI, A. Mining association rules between sets of items in large databases. In: ACM. *Acm sigmod record*. [S.l.], 1993. v. 22, n. 2, p. 207–216. Citado na página 26.

AL-ANSARI, K.; ALOMARY, S.; ABDULATEEF, H.; ALSHAWAGFA, M.; KAMAL, K. Metoclopramide versus ondansetron for the treatment of vomiting in children with acute gastroenteritis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, LWW, v. 53, n. 2, p. 156–160, 2011. Citado na página 62.

ANSELMO, F. C. G. Regras de associação-market basket analysis-items frequentes e itens raros. 2017. Citado na página 29.

ARÉVALO, L. M. C.; TOCAREMA, L.; YAMILE, S. *Evaluación de señales en farmacovigilancia: metoclopramida y ansiedad*. Dissertação (B.S. thesis), 2016. Citado na página 21.

BANDA, J. M.; EVANS, L.; VANGURI, R. S.; TATONETTI, N. P.; RYAN, P. B.; SHAH, N. H. A curated and standardized adverse drug event resource to accelerate drug safety research. *Scientific data*, Nature Publishing Group, v. 3, p. 160026, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 17, 18 e 22.

BLANDIZZI, C.; SCARPIGNATO, C. 36 - gastrointestinal drugs. In: ARONSON, J. (Ed.). *A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions and interactions*. Elsevier, 2012, (Side Effects of Drugs Annual, v. 34). p. 555 – 578. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444594990000362>. Citado na página 64.

BRAGA, D.; CAMPI, A.; CERI, S.; KLEMETTINEN, M.; LANZI, P. L. A tool for extracting xml association rules. In: IEEE. *Tools with Artificial Intelligence, 2002.(ICTAI 2002). Proceedings. 14th IEEE International Conference on*. [S.l.], 2002. p. 57–64. Citado na página 27.

BRAN, S.; MURRAY, W. A.; HIRSCH, I. B.; PALMER, J. P. Long qt syndrome during high-dose cisapride. *Archives of internal medicine*, American Medical Association, v. 155, n. 7, p. 765–768, 1995. Citado na página 63.

BRASIL; SAÚDE, M. da; CIÊNCIA, T. e. I. E. Secretaria de; ESTRATÉGICOS, D. de Assistência Farmacêutica e I. *Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010*. [S.l.]: Ministério da Saúde Brasília, 2010. Citado na página 62.

BRUSSO, M. J. Access miner: uma proposta para a extração de regras de associação aplicada à mineração do uso da web. 2000. Citado na página 26.

CANTILINO, A.; JR, J. R.; RIBEIRO, H. L.; CALVASAN, J. P.; DEMARQUE, R.; RIBEIRO, J. D. A. M.; VALADARES, G.; ROCHA, R.; SILVA, A. G. D. Quais antidepressivos podemos prescrever na lactação? *Rev debates em psiq*, 2015. Citado na página 25.

CARVALHO, P. R. A.; CARVALHO, C. G.; ALIEVI, P. T.; MARTINBIANCHO, J. K.; TROTTA, E. d. A. Identificação de medicamentos"não apropriados para crianças"em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. *Jornal de pediatria. Rio de Janeiro. Vol. 79, n. 5 (set.-out. 2003), p. 397-402*, SciELO Brasil, 2003. Citado na página 61.

DASZYKOWSKI, M.; KACZMAREK, K.; HEYDEN, Y. V.; WALCZAK, B. Robust statistics in data analysis-a review: basic concepts. *Chemometrics and intelligent laboratory systems*, Elsevier, v. 85, n. 2, p. 203–219, 2007. Citado na página 29.

DRESCH, C. Farmacovigilância e a atenção primária à saúde: diálogo possível e necessário. *Rev APS*, v. 9, n. 1, p. 73–82, 2006. Citado na página 17.

EPIFANIO, M.; PORTELA, J. d. L.; PIVA, J. P.; FERREIRA, C. H. T.; SARRIA, E. E.; MATTIELLO, R. Bromopride, metoclopramide, or ondansetron for the treatment of vomiting in the pediatric emergency department: a randomized controlled trial. *Jornal de pediatria*, SciELO Brasil, v. 94, n. 1, p. 62–68, 2018. Citado na página 61.

FAYYAD, U.; PIATETSKY-SHAPIRO, G.; SMYTH, P. From data mining to knowledge discovery in databases. *AI magazine*, v. 17, n. 3, p. 37–37, 1996. Citado na página 18.

GAMA, J.; CARVALHO, A. C. P. d. L.; FACELI, K.; LORENA, A. C.; OLIVEIRA, M. et al. Extração de conhecimento de dados: data mining. 2015. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 27.

GUIDELINE, I. H. T. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (e11). *Current Step*, v. 4, 2000. Citado na página 38.

HARPAZ, R.; DUMOUCHEL, W.; LEPENDU, P.; BAUER-MEHREN, A.; RYAN, P.; SHAH, N. H. Performance of pharmacovigilance signal-detection algorithms for the fda adverse event reporting system. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Wiley Online Library, v. 93, n. 6, p. 539–546, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 25.

HOOG, S. L.; CHENG, Y.; ELPERS, J.; DOWSETT, S. A. Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings. *International journal of medical sciences*, Ivyspring International Publisher, v. 10, n. 4, p. 413, 2013. Citado na página 25.

HOVSTADIUS, B.; PETERSSON, G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clinics in geriatric medicine*, v. 28, n. 2, p. 159–172, 2012. Citado na página 62.

IBRAHIM, H.; SAAD, A.; ABDO, A.; ELDIN, A. S. Mining association patterns of drug-interactions using post marketing fda's spontaneous reporting data. *Journal of biomedical informatics*, Elsevier, v. 60, p. 294–308, 2016. Citado na página 25.

KADOYAMA, K.; SAKAEDA, T.; TAMON, A.; OKUNO, Y. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the us food and drug administration adverse event reporting system. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, The Pharmaceutical Society of Japan, v. 35, n. 6, p. 967–970, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 22, 25 e 64.

KARAHOCA, A.; KARAHOCA, D.; ŞANVER, M. Data mining applications in engineering and medicine. *InTech, August*, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 25.

KATARIA, M.; TRAUB, M.; MARSDEN, C. Extrapyramidal side-effects of metoclopramide. *The Lancet*, Elsevier, v. 312, n. 8102, p. 1254–1255, 1978. Citado na página 61.

LAGUARDIA, J.; DOMINGUES, C. M. A.; CARVALHO, C.; LAUERMAN, C. R.; MACÁRIO, E.; GLATT, R. Sistema de informação de agravos de notificação em saúde (sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços/Secretaria . . . , v. 13, n. 3, p. 135–146, 2004. Citado na página 22.

LEES, J.; CHAN, A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *The lancet oncology*, Elsevier, v. 12, n. 13, p. 1249–1257, 2011. Citado na página 62.

LOCKS, R. B. et al. Tratamento da doença de meniére: relato de casos e revisão da literatura. Florianópolis, 2005. Citado na página 63.

LOUREIRO, C.; NÉRI, E.; DIAS, H.; MASCARENHAS, M.; FONTELES, M. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*, v. 4, p. 17–21, 2013. Citado na página 24.

LOURO, E.; ROMANO-LIEBER, N. S.; RIBEIRO, E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Revista de Saúde Pública*, SciELO Public Health, v. 41, p. 1042–1048, 2007. Citado na página 18.

MARZI, M.; WEITZ, D.; AVILA, A.; MOLINA, G.; CARABALLO, L.; PISKULIC, L. Cardiac adverse effects of domperidone in adult patients: a systematic review. *Revista medica de Chile*, v. 143, n. 1, p. 14–21, 2015. Citado na página 62.

MERP, N. National coordinating council for medication error reporting and prevention (ncc-merp). taxonomy of medication errors. Texasoft Works SDA Software, Cedar Hill, TX, 1998. Citado na página 17.

MODESTO, A. C. F. Reações adversas a medicamentos e a farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. Universidade Federal de Goiás, 2014. Citado na página 22.

OLIVEIRA, M. G.; AMORIM, W. W.; OLIVEIRA, C.; COQUEIRO, H. L.; GUSMÃO, L. C.; PASSOS, L. C. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Geriatrics, Gerontology and Aging*, v. 10, n. 4, p. 168–181, 2016. Citado na página 63.

PORTELA, J. de L.; STEIN, R. T.; EPIFÂNIO, M.; BARCELOS, A. L. M.; GABI, P. P.; FERNANDES, F. T. Tratamento para vômito por gastroenterite aguda: bromoprida, metoclopramida e ondansetron. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, v. 3, n. 1, 2014. Citado na página 61.

PUIJENBROEK, E. P. van; BATE, A.; LEUFKENS, H. G.; LINDQUIST, M.; ORRE, R.; EGBERTS, A. C. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, Wiley Online Library, v. 11, n. 1, p. 3–10, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 25.

RIBEIRO-VAZ, I.; HERDEIRO, M. T.; POLÓNIA, J.; FIGUEIRAS, A. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em portugal. *Revista de Saúde Pública*, SciELO Public Health, v. 45, p. 129–135, 2010. Citado na página 21.

RISSATO, M. d. A. R.; ROMANO-LIEBER, N. S.; LIEBER, R. R. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. *Cadernos de Saúde Pública*, SciELO Public Health, v. 24, p. 1965–1975, 2008. Citado na página 35.

ROZENFELD, S.; RANGEL, I. A farmacovigilância. *Cadernos de Saúde Pública*, SciELO Public Health, v. 4, p. 336–341, 1988. Citado na página 18.

RUNCIMAN, W.; HIBBERT, P.; THOMSON, R.; SCHAAF, T. V. D.; SHERMAN, H.; LEWALLE, P. Towards an international classification for patient safety: key concepts and terms. *International journal for quality in health care*, Oxford University Press, v. 21, n. 1, p. 18–26, 2009. Citado na página 17.

SAÚDE, O. M. da. *CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças com disquete Vol. 1*. [S.l.]: Edusp, 1994. Citado na página 35.

TAN, P.-N. et al. *Introduction to data mining*. [S.l.]: Pearson Education India, 2006. Citado 8 vezes nas páginas 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 e 64.

TAN, P.-N.; STEINBACH, M.; KUMAR, V. Association analysis: basic concepts and algorithms. *Introduction to Data mining*, Addison Wesley Boston, MA:, p. 327–414, 2005. Citado na página 31.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. d. C. Farmacovigilância: Da teoria á pratica. *http://hdl. handle. net/11449/144953*, Editora Unesp, p. 68–p, 2013. Citado na página 18.

WISNIEWSKI, A. F.; BATE, A.; BOUSQUET, C.; BRUECKNER, A.; CANDORE, G.; JUHLIN, K.; MACIA-MARTINEZ, M. A.; MANLIK, K.; QUARCOO, N.; SEABROKE, S. et al. Good signal detection practices: evidence from imi protect. *Drug safety*, Springer, v. 39, n. 6, p. 469–490, 2016. Citado na página 21.

WYSOWSKI, D. K.; CORKEN, A.; GALLO-TORRES, H.; TALARICO, L.; RODRIGUEZ, E. M. Postmarketing reports of qt prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and food and drug administration regulatory actions1. *The American journal of gastroenterology*, Elsevier, v. 96, n. 6, p. 1698–1703, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 56 e 63.

YILDIRIM, P. Association patterns in open data to explore ciprofloxacin adverse events. *Applied clinical informatics*, Schattauer GmbH, v. 6, n. 04, p. 728–747, 2015. Citado 4 vezes nas páginas 22, 24, 28 e 64.

Anexos

ANEXO A

Tabelas da Classificação CID-10

Tabela 23 – Capítulo I - Algumas doenças infecciosas e parasitárias(A00 - B99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
febrile neutropenia	neutropenia febril	A93.8	2134
sepsis	sépsis	A40	1817
infection	infecção	A00	874
septic shock	choque séptico	A41.9	720
neutropenic sepsis	sepse neutropênica	A41.8	517
staphylococcal infection	infecção estafilocócica	A49.0	409
lung infection	infecção pulmonar	A31.0	363
clostridium difficile colitis	colite por clostridium difficile	A04.7	239
bacteraemia	bacteraemia	A49	161
clostridium difficile infection	infecção por clostridium difficile	A04.7	142
bacterial infection	infecção bacteriana	A49	138
staphylococcal sepsis	sépsis estafilocócica	A41.1	130
clostridial infection	infecção clostridial	A48.0	126
progressive multifocal leukoencephalopathy	leucoencefalopatia multifocal progressiva	A80	115
herpes zoster	herpes zoster	B02	317
oral candidiasis	candidíase oral	B37	253
hepatitis	hepatite	B17	225
viral infection	infecção viral	B34.9	217
fungal infection	infecção por fungos	B99	199
candidiasis	candidíase	B37	144
cytomegalovirus infection	infecção por citomegalovírus	B25	116
Total			**9.356**

Tabela 24 – Capítulo II - Neoplasmas (tumores) (C00 - D48)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
malignant neoplasm progression	progressão de neoplasia maligna	C80.1	827
neoplasm malignant	neoplasia maligna	C80	425
metastases to bone	metástase para osso	C40	416
metastases to liver	metástases do fígado	C22	281
neoplasm progression	progressão do neoplasma	C80	272
plasma cell myeloma	mieloma de células plasmáticas	C90.0	253
breast cancer	cancêr de mama	C50	191
multiple myeloma	mieloma múltiplo	C90.0	189
acute myeloid leukaemia	leucemia mieloide aguda	C92.0	184
metastases to central nervous system	mestástase no sistema nervoso central	C47.8	171
lung neoplasm malignant	neoplasma pulmonar maligna	C34	162
lung neoplasm	neoplasma pulmonar	C34	143
pulmonary mass	massa pulmonar	C34	138
metastases to lung	metástase no pulmão	C34	134
basal cell carcinoma	carcinoma baseocelular	C44	133
metastases to spine	metástase para coluna	C72	133
mass	massa	C	129
dysplasia	displasia	C00	116
cytomegalovirus infection	síndrome mielodisplástica	D46	143
hepatocellular injury	lesão hepatocelular	D13.4	121
Total			**4.561**

Tabela 25 – Capítulo III - Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunológicos(D50 - D89)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
anaemia	anemia	D50	2727
thrombocytopenia	trombocitopenia	D69.6	1651
neutropenia	neutropenia	D70	1883
pancytopenia	pancitopenia	D61.9	969
leukopenia	leucopenia	D70	588
leukocytosis	leucocitose	D72.8	270
disseminated intravascular coagulation	Coagulação intravascular disseminada	D65	256
coagulopathy	coagulopatia	D65	229
agranulocytosis	agranulocitose	D70	136
lymphopenia	linfopenia	D72.8	130
febrile bone marrow aplasia	aplasia febril da medula óssea	D60	121
Total			**8.960**

Tabela 26 – Capítulo IV - Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas(E00 - E90)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
dehydration	desidratação	E86	2628
hypokalaemia	hipocalemia	E87.6	1147
hyperkalaemia	hipercalemia	E87.5	559
diabetes mellitus	diabetes mellitus	E10	503
blood bilirubin increased	bilirrubina no sangue aumentada	E80	465
hypoglycaemia	hipoglicemia	E16.0	439
hypomagnesaemia	hipomagnesemia	E83.4	429
metabolic acidosis	acidose metabólica	E87.2	400
metabolic disorder	desordem metabólica	E70	365
hyperlipidaemia	hiperlipidemia	E78	356
hypocalcaemia	hipocalcemia	E83.5	351
fluid overload	sobrecarga de fluido	E87.7	296
malnutrition	desnutrição	E40	269
hypothyroidism	hipotireodismo	E03.9	258
blood cholesterol increased	colesterol no sangue aumentado	E78.0	240
hypercalcaemia	hipercalcemia	E83.5	236
tumour lysis syndrome	síndrome de lise tumoral	E88.3	224
electrolyte imbalance	desequilíbrio eletrolítico	E86	223
type 2 diabetes mellitus	diabetes mellitus tipo 2	E11	222
blood calcium decreased	cálcio no sangue diminuiu	E83.5	213
obesity	obesidade	E66	194
blood glucose decreased	glicose no sangue diminuiu	E11	184
hypoalbuminaemia	hipoalbuminemia	E88.0	182
blood magnesium decreased	magnésio no sangue diminuiu	E61.2	182
hypophosphataemia	hipofosfatemia	E83.3	169
diabetic ketoacidosis	cetoacidose diabética	E10.1	161
diabetes mellitus inadequate control	controle inadequado diabetes mellius	E11	159
adrenal insufficiency	insuficiência adrenal	E27.1	155
lactic acidosis	acidose láctica	E87.2	154
hypovolaemia	hipovolemia	E86	152
acidosis	acidose	E87.2	132
inappropriate antidiuretic hormone secretion	secreção inapropriada do hormônio antidiurético	E22.2	127
hypercholesterolaemia	hipercolesterolemia	E78.0	117
diabetic neuropathy	neuropatia diabética	E10.4	111
Total			**12.002**

Tabela 27 – Capítulo V - Transtornos mentais e comportamentais(F00 - F99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
anxiety	ansiedade	F06.4	4640
emotional distress	sofrimento emocional	F41	2270
depression	depressão	F32	1980
anhedonia	anedonia	F30	1973
family stress	stress familiar	F99	1968
fear	medo	F88	1788
confusional state	estado de confusão	F68.8	1535
emotional disorder	desordem emocional	F41	1369
mental disorder	desordem mental	F70	1329
insomnia	insônia	F88	1084
somnolence	sonolência	F88	905
suicidal ideation	ideação suicida	F42	730
agitation	agitaçao	F00	567
mental status changes	mudanças de estado mental	F31	535
memory impairment	comprometimento da memória	F04	446
depressed level of consciousness	nível deprimido de consciência	F32	391
delirium	delírio	F22	390
amnesia	amnésia	F04	380
depression suicidal	depressão suícida	F32	367
restlessness	inquietação	F06	353
aphasia	afasia	F80.1	317
anorexia	anorexia	F50	284
abasia	abasia	F44.4	265
decreased interest	interesse decrescente	F32	259
sleep disorder	desordem do sono	F88	253
disturbance in attention	pertubação na atenção	F32	237
eating disorder	desordem alimentar	F50	231
stress	stress	F32	217
cognitive disorder	desordem cognitiva	F03	213
depressed mood	humor deprimido	F34	208
drug withdrawal syndrome	sindrome de abstinência de drogas	F04	208
irritability	irritabilidade	F34	189
psychotic disorder	distúrbio pscicótico	F20	180
nervousness	nervosismo	F34	174
aggression	agressão	F38	161
panic attack	ataque de pânico	F42	143
dementia	demência	F03	133
hallucination visual	alucinação visual	F22	132
nightmare	pesadelo	F22	128
crying	chorar	F32	126
mood swings	mudanças de humor	F34	122
partner stress	stress com o parceiro	F43	112
abnormal behaviour	comportamento anormal	F79	203
drug abuse	abuso de drogas	F19	148
sedation	sedação	F19	115
Total			**29.758**

Tabela 28 – Capítulo VI - Doenças do sistema nervoso(G00 - G99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
tardive dyskinesia	discinesia tardia	G24.0	16120
extrapyramidal disorder	distúrbio extrapiramidal	G25.8	13327
dystonia	distonia	G24.9	8419
nervous system disorder	distúrbio do sistema nervoso	G00	7124
movement disorder	disordem de movimento	G25.8	2994
dyskinesia	discinesia	G24.9	2948
headache	dor de cabeça	G43	2334
multiple injuries	lesões multiplas	G35	2390
neuropathy peripheral	neuropatia periférica	G64	1221
restless legs syndrome	sindrome das pernas inquietas	G04	874
serotonin syndrome	síndrome serotoninérgica	G04	610
pain in jaw	dor na mandíbula	G50	489
encephalopathy	encefalopatia	G93.4	472
parkinsonism	parkinsonismo	G20	460
parkinsons disease	mal de parkinson	G20	449
migraine	enxaqueca	G43	431
seizure	convulsao	G40	357
transient ischaemic attack	ataque isquêmico transitório	G45.9	345
sleep apnoea syndrome	sindrome de apnéia do sono	G47.3	303
grimacing	discinesia	G24.4	245
myoclonus	mioclonia	G25.3	219
multiple sclerosis relapse	esclerose múltipla	G35	216
chorea	coréia	G25.5	214
neuroleptic malignant syndrome	Síndrome maligna neuroléptica	G21.0	206
hemiparesis	hemiparesia	G81.9	198
brain oedema	edema cerebral	G93.6	165
facial pain	dor facial	G50	159
hypersomnia	hipersonia	G47.1	145
cerebral atrophy	atrofia cerebral	G10	130
paralysis	paralisia	G83.9	130
epilepsy	epilepsia	G40	125
carpal tunnel syndrome	sindrome do túnel carpal	G56.0	120
cerebral ischaemia	isquemia cerebral	G45.9	116
multiple sclerosis	esclerose múltipla	G35	115
haemorrhage intracranial	hemorragia intracraniana	G45	112
generalised tonicclonic seizure	convulsão tônico-clônica generalizada	G40.3	111
ballismus	dor de parkinson	G20	100
Total			**64.493**

Tabela 29 – Capítulo VII - Doenças do olho e anexos (H00 - H59)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
cataract	catarata	H25	365
eye pain	dor nos olhos	H00	215
dry eye	olho seco	H00	191
lacrimation increased	lacrimação aumentada	H04.5	177
blindness	cegueira	H54.0	169
visual acuity reduced	acuidade visual reduzida	H53.9	164
mydriasis	midríase	H57.0	141
hypoaesthesia oral	hipoastesia oral	H00	141
rash macular	erupção macular	H35.3	138
photophobia	fotofobia	H53.1	130
conjunctivitis	conjutivite	H10	125
eye disorder	distúbio ocular	H00	112
Total			**3806**

Tabela 30 – Capítulo VIII - Doenças do ouvido e da apófise mastoide(H60 - H95)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
dizziness	tontura	H81	2658
vertigo	vertigem	H81	615
balance disorder	disturbio de equilibrio	H81	593
tinnitus	zumbido	H93.1	296
ear pain	dor de ouvido	H92.0	272
deafness	surdez	H90	162
Total			**4.596**

Tabela 31 – Capítulo IX - Doenças do aparelho circulatórios(I00 - I99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
hypotension	hipotenção	I95.9	2365
atrial fibrillation	fribilação atrial	I48	1243
pulmonary embolism	embolia pulmonar	I26	1441
cardiac arrest	parada cardíaca	I46	1157
tachycardia	taquicardíaca	I47	1154
deep vein thrombosis	tambose venosa profunda	I82	1036
myocardial infarction	infarto do miocardio	I21	991
cardiac failure congestive	insuficiência cardíaca congestiva	I50	915
cardiorespiratory arrest	parada cardiorrespiratória	I46	562
electrocardiogram qt prolonged	eletrocardiograma qt prolongado	I45.8	549
cardiac failure	insuficiência cardíaca	I50	547
blood pressure decreased	pressão sanguínea diminuída	I95	498
thrombosis	trombose	I82	496
arrhythmia	arritmia	I47	463
ventricular tachycardia	taquicardiaco ventricular	I47.2	453
coronary artery disease	doença arterial coronariana	I20	439
cardiomegaly	cardiomegalia	I51.7	437
sinus tachycardia	taquicardia sinusal	I47.1	400
cardiac disorder	desordem cardíaca	I51.6	362
haemorrhoids	hemorróidas	I84	355
acute myocardial infarction	infarto agudo do miocádio	I21	352
pericardial effusion	derrame do pericárdio	I30	306
mitral valve incompetence	insuficiência da valva mitral	I05.1	302
cerebral haemorrhage	hemorragia cerebral	I61	303
pulmonary hypertension	hipertensão pulmonar	i27.0	297
myocardial ischaemia	isquemia miocárdica	I20	286
cardiomyopathy	cardiomiopatia	I25.5	279
angina pectoris	angina pectoris	I20	268
sinus bradycardia	bradicardia sinusal	I47.1	257
ventricular fibrillation	fibrilação ventricular	I49.0	232
orthostatic hypotension	hipotensão ortostática	I95.1	222
supraventricular tachycardia	taquicardia supraventricular	I47.1	223
ventricular extrasystoles	extrassístoles ventriculares	I49.3	217
tricuspid valve incompetence	incompetência da valva tricúspide cognitiva	I07.1	213
cerebral infarction	infarto cerebral	I63	201
left ventricular hypertrophy	hipertrofia ventricular esquerda	I51.7	194
arteriosclerosis	arteriosclerose	I25.0	181
acute coronary syndrome	síndrome coronariana aguda	I24.9	177
heart rate irregular	frequência cardíaca irregular	I49.9	176
left ventricular dysfunction	disfunção ventricular esquerda	I50	174
subdural haematoma	hematoma subdural	I62.0	168
sudden death	morte súbita	I46.1	162
arteriosclerosis coronary artery	artéria coronária de arteriosclerose	I25.0	152

Tabela 32 – Capítulo IX - Doenças do aparelho circulatórios(I00 - I99)(CONTINUAÇÃO)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
Ischaemic stroke	doença hepática veno-oclusiva	I70	148
sinus disorder	desordem sinusal	I00	142
atrial flutter	flutuação atrial	I48	138
peripheral vascular disorder	distúrbio vascular periférico	I73.9	135
ischaemic stroke	acidente vascular cerebral isquêmico	I61	132
aortic arteriosclerosis	arteriosclerose aórtica	I25.0	131
blood pressure systolic increased	pressão arterial sistólica aumentada	I70	126
Total			**22.157**

Tabela 33 – Capítulo X - Doenças do aparelho respiratório(J00 - J99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
pneumonia	pneumonia	J12	3138
pleural effusion	derrame pleural	J90	1253
respiratory failure	parada respiratória	J96	1030
hypoxia	hipoxia	J96	686
pulmonary oedema	edema pulmonar	J81	635
chronic obstructive pulmonary disease	doença de obstrução pulmonar crônica	J40	628
oxygen saturation decreased	saturação do oxigenio diminuiu	J96	558
sinusitis	sinusite	J01	517
atelectasis	atelectasia	J98.1	481
lower respiratory tract infection	infecção do trato respiratório inferior	J20	462
upper respiratory tract infection	infecção do trato respiratório superior	J00	449
asthma	asma	J45	407
influenza	gripe	J10	351
nasopharyngitis	nasofaringite	J00	330
interstitial lung disease	doença pulmonar intersticial	J84.9	317
pneumonitis	pneumonia	J12	30
pneumonia aspiration	aspiração de pneumonia	J69.0	302
lung disorder	distúbio pulmonar	J00	290
acute respiratory failure	insuficiência respiratória aguda	J96	278
lung infiltration	infiltração pulmonar	J80	277
influenza like illness	gripe como doença	J10	267
acute respiratory distress syndrome	síndrome da insuficiência respiratória aguda	J80	248
bronchospasm	broncoespasmos	J12	240
pneumothorax	pneumotórax	J93	215
rhinorrhoea	rinorréia	J34.8	210
aspiration	aspiração	J69.0	207
respiratory tract infection	infecção do trato respiratório	J06	204
respiratory disorder	distúrbio respiratório	J96	199
nasal congestion	congestão nasal	J00	199
pulmonary congestion	congestão pulmonar	J81	189
pulmonary fibrosis	fibrose pulmonar	J84.1	188
emphysema	enfisema	J40	169
bronchopneumonia	broncopneumonia	J12	135
pharyngitis	faringite	J02	139
chronic sinusitis	sinusite crônica	J01	129
rhinitis allergic	rinite alergica	J30	125
pharyngeal oedema	edema faríngeo	J38.4	113
respiratory depression	depressão respiratória	J96	111
Total			**15.984**

Tabela 34 – Capítulo XI - Doenças do aparelho digestivo (K00 - K93)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
diarrhoea	diarréia	K59.1	4536
constipation	constipação	K59.0	1952
gastrooesophageal reflux disease	doença do refluxo gadtoesofágioco	K21	920
gastrointestinal haemorrhage	hemorragia gastrointestinal	K92.2	865
dyspepsia	dispepsia	K30	655
cholelithiasis	pedra na vesicula	K80	635
gastritis	gastrite	K29.0	612
stomatitis	estomatite	K12	550
liver function test abnormal	teste de função hepática anormal	K70	471
pancreatitis	pancreatite	K85	457
dry mouth	boca seca	K11.7	456
colitis	colite	K20	411
hepatic failure	insuficiência hepática	K72.9	397
haematemesis	hematemese	K92.0	394
hiatus hernia	hérnia de hiato	K44	393
rectal haemorrhage	hemorragia retal	K62.5	380
intestinal obstruction	obstrução intestinal	K56	377
cholecystitis chronic	colecistite crônica	K81	307
oesophagitis	esofagite	K20	306
dental caries	cares dentárias	K02	305
ileus	ileus	K31.5	293
impaired gastric emptying	esvaziamento gástrico prejudicado	K30	285
pancreatitis acute	prancreatite aguda	K85	284
cholecystitis	colecistite	K81	283
mouth ulceration	ulceração na boca	K12	283
small intestinal obstruction	obstrução do intestino delgado	K56	283
hepatic function abnormal	função hepática anormal	K72	280
gastroenteritis	gastroenterite	K20	274
gastrointestinal disorder	desordem gastrointestinal	K00	264
hepatic steatosis	esteatose hepática	K20	259
hepatotoxicity	hepatotoxicidade	K71.0	257
crohns disease	doença de crohn	K50	253
liver disorder	distúrbio hepático	K70	248
peritonitis	peritonite	K65	246
gallbladder disorder	distúrbio da vesícula biliar	K87.0	245
toothache	dor de dente	K08.8	225
diverticulum	diverticulite	K31.4	223
gastric ulcer	ulcera gastrica	K25	219
melaena	melaena	K92.1	214
cholestasis	colestase	K71.0	208
tooth extraction	extração de dente	K00	203
diverticulitis	diverticulite	K57	199
intestinal perforation	perfuração intestinal	K63.1	189
upper gastrointestinal haemorrhage	hemorragia gstrointestinal alta	K92.2	182
tooth loss	perda dentária	K00	167
large intestine perforation	perfuração do intestino	K63.1	160
tooth disorder	desordem dental	K00	153
oral disorder	desordem oral	K00	155
Total			**23.665**

Tabela 35 – Capítulo XI - Doenças do aparelho digestivo (K00 - K93)(CONTINUAÇÃO)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
tooth fracture	fratura dentária	K00	146
colonic polyp	pólipo colônico	K63.5	144
acute hepatic failure	falência aguda hepática	K72	134
gastric disorder	distúrbio gástrico	K30	136
irritable bowel syndrome	síndrome do intestino irritável	K58	128
gingival bleeding	sangramento gengival	K00	128
tooth infection	infecção dentária	K04.6	127
intestinal ischaemia	isquemia intestinal	K00	124
gingivitis	gengivite	K04.6	120
periodontal disease	doença periodontal	K05.4	116
diverticulum intestinal	diverticulite intestinal	K57	114
periodontitis	periodontites	K05.4	112
glossodynia	glossodinia	K14.6	112
cholecystitis acute	colecistite aguda	K81	111
Total		**70.803**	**100**

Tabela 36 – Capítulo XII- Doenças da pele e do tecido subcutâneo(L00 - L99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
pruritus	prurido	L29	1001
erythema	eritema	L51	993
cellulitis	celulite	L03.9	769
mucosal inflammation	inflamação da mucosa	L99.8	707
alopecia	alopecia	L65.9	587
dry skin	pele seca	L99	301
urticaria	urticária	L50	360
toxic epidermal necrolysis	necrólise epidérmica tóxica	L51.2	283
blister	blister	L13	283
rash erythematous	erupção eritematosa	L51	260
skin ulcer	ulcera na pele	L88	248
stevensjohnson syndrome	síndrome de stevensjohnson	L51.1	218
abscess	abcesso	L02	193
tooth abscess	abcesso dentário	L02	188
scar	cicatriz	L90.5	181
skin lesion	lesão na pele	L20	177
decubitus ulcer	úlcera decúbito	L89	156
eczema	eczema	L20	149
excoriation	escoriação	L20	141
skin disorder	desordem na pele	L20	140
ulcer	úlcera	L97	118
wound	ferida	L98	114
dermatitis	dermatites	L20	113
Total			**7.680**

Tabela 37 – Capítulo XIII - Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00 - M99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
deformity	deformidade	M21	2696
back pain	dor nas costas	M54	1914
arthralgia	artralgia	M25.5	1578
pain in extremity	dor nas extremidades	M25.5	1503
muscular weakness	fraqueza muscular	M62.5	824
osteonecrosis of jaw	osteoporose da mandíbula	M87.1	762
osteoarthritis	osteoartrite	M15	656
myalgia	mialgia	M79.1	607
neck pain	dor no pescoço	M54.2	534
bone disorder	distúrbio ósseo	M88	508
bone pain	dor no osso	M54	497
musculoskeletal pain	dor musculoesquelética	M54	495
spinal osteoarthritis	osteoartrite da coluna vertebral	M15	458
arthritis	artrite	M00	423
intervertebral disc protrusion	protusão do disco intervertebral	M15	409
osteomyelitis	osteomielite	M86	387
osteoporosis	osteoporose	M80	381
joint swelling	inchaço nas articulações	M25.4	360
intervertebral disc degeneration	degeneração do disco intervertebral	M51.3	351
musculoskeletal stiffness	rigidez musculoesquelética	M15	340
osteopenia	osteopenia	M85.8	334
rhabdomyolysis	rabdomiólise	M62.8	304
arthropathy	antropatia	M00	266
haematoma	haematoma	M79	246
osteonecrosis	osteonecrose	M87	214
exostosis	exostosis	M00	212
rotator cuff syndrome	síndrome do manguito rotador	M75.1	209
neuralgia	neuralgia	M79.2	208
rheumatoid arthritis	artrite reumatóide	M00	206
pathological fracture	fratura patológica	M80	201
muscle rigidity	rigidez muscular	M62.4	165
scoliosis	escoliose	M41	158
spinal column stenosis	escoliose da coluna vertebral	M48	158
bursitis	bursite	M70	155
joint stiffness	rigidez articular	M00	147
fibromyalgia	fibromialgia	M79.7	144
limb discomfort	desconforto no membro	M79.6	121
nephrogenic systemic fibrosis	fribrose sistêmica neufrogênica	M35.5	120
osteosclerosis	osteocleorose	M85.8	115
tendonitis	tendinite	M77.9	113
osteolysis	osteólise	M89.5	111
joint range of motion decreased	amplitude articular de movimento diminuiu	M60	111
Total			**19.701**

Tabela 38 – Capítulo XIV - Doenças do aparelho geniturinário(N00 - N99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
urinary tract infection	infecção no trato urinário	N39.0	1615
renal failure acute	insuficiência renal	N17	1520
renal failure	insuficiência renal	N17	1358
acute kidney injury	lesão renal aguda	N17	808
renal impairment	insuficiência renal	N17	513
nephrolithiasis	nefrolitíase	N20	415
renal failure chronic	insuficiência renal crônica	N18	314
urinary incontinence	incontinência urinária	N39.3	315
hot flush	ondas de calor	N95	278
feeling hot	com calor	N95	277
cystitis	cistite	N00	221
renal cyst	cisto renal	N	210
renal disorder	distúrbio renal	N28	200
hydronephrosis	hidronefrose	N00	167
renal tubular necrosis	necrose tubular renal	N17	158
vaginal haemorrhage	hemorragia vaginal	N93	150
incontinence	incontinência	N39.3	145
tubulointerstitial nephritis	nefrite tubulointersticial	N10	135
micturition urgency	urgência miccional	N39.3	126
urosepsis	urosepsis	N10	125
balanitis	balanite	N40	50
balanoposthitis	balanite	N40	45
Total			**9.145**

Tabela 39 – Capítulo XV - Gravidez, parto e puerpério(O00 - O99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
maternal exposure during pregnancy	exposição materna durante a gravidez	O26	287
rash pruritic	erupção cutânea pruriginosa	O99.7	220
drug exposure during pregnancy	exposição a droga durante a gravidez	O26	169
failure to thrive	falha emprosperar	O03	159
exposure during pregnancy	exposição durante a gravidez	O26	132
premature baby	bebê prematuro	O60.1	125
foetal exposure during pregnancy	exposição fetal durante a gravidez	O26	117
Total			**1.209**

Tabela 40 – Capítulo XVIII - Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte(R00 - R99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
pain	dor	R52	6576
nausea	náusea	R11	5987
vomiting	vômito	R11	5347
dyspnoea	dispneia	R06.0	3961
fatigue	fadiga	R53	3467
pyrexia	pirexia	R50	3310
asthenia	astenia	R53	3374
abdominal pain	dor abdominal	R10	2644
tremor	tremor	R25.1	2675
fall	queda	R29.6	2285
death	morte	R99	2222
malaise	mal - estar	R53	2000
chest pain	dor no peito	R07	1886
oedema peripheral	edema periférico	R60.9	1500
rash	erupção cutânea	R21	1439
cough	tosse	R05	1351
haemoglobin decreased	hemoglobina diminuida	R71	1310
hypoaesthesia	hipoestesia	R20	1073
gait disturbance	distúbio da marcha	R26	1069
syncope	síncope	R55	1074
paraesthesia	parestesia	R20.2	1021
platelet count decreased	contagem de plaquetas diminuiu	R70	1008
loss of consciousness	perda de conciência	R55	971
muscle spasms	espasmos muscular	R25.2	914
hyperhidrosis	hiperidrose	R61	898
convulsion	convulsão	R56	878
chills	arrepios	R68.8	802
blood creatinine increased	creatinina no sangue aumentada	R94.4	775
aspartate aminotransferase increased	aumento da enzima aspartate aminotransferase (TGO)	R94.5	689
abdominal distension	distensão abdominal	R19.3	669
chest discomfort	desconforto no peito	R07.4	668
blood glucose increased	glicose no sangue aumentada	R73.9	659
palpitations	palpitações	R00.2	655
feeling abnormal	sentindo-se anormal	R53	625
bradycardia	bradicardia	R00.1	621
epistaxis	epistaxe	R04.0	590
unresponsive to stimuli	não responde a estímulos	R29.2	506
ascites	ascites	R18	504
multiorgan failure	falência de multiplos orgãos	R62.9	500
lethargy	letargia	R53	490
abdominal discomfort	desconforto abdominal	R10.4	488
neutrophil count decreased	contagem de neutrófilos diminuída	R72	481
hallucination	alucinação	R44.3	466
hyperglycaemia	hiperglicemia	R73.9	488
white blood cell count increased	contagem de glóbulos brancos aumentou	R72	446
speech disorder	distúbio da fala	R47	441

Tabela 41 – Capítulo XVIII - Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte(R00 - R99)(CONTINUAÇÃO)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
oropharyngeal pain	dor orofaríngea	R07.0	440
dysgeusia	digeusia	R43.2	440
haemorrhage	hemorragia	R58	439
swelling face	rosto inchada	R60.0	435
oedema	edema	R60.9	425
disorientation	edema	R41.0	421
respiratory distress	desconforto respiratorio	R06.8	411
swelling	inchaço	R60.9	410
dysarthria	disartria	R47.1	400
haematocrit decreased	hematócrito diminuiu	R71	399
dysuria	disúria	R30.0	393
dyspnoea exertional	dispneia exertional	R06.0	388
urinary retention	retenção urinária	R33	387
peripheral swelling	inchaço periferico	R60.1	382
wheezing	chiado	R06.2	373
jaundice	icterícia	R17	346
dysphonia	difonia	R49.0	341
oral pain	dor oral	R52	339
productive cough	tosse produtiva	R05	321
respiratory arrest	parada respiratória	R09.2	319
haemoptysis	hemoptise	R04.2	301
coma	coma	R40.2	299
blood urea increased	uréia sanguínea aumentada	R79.2	288
red blood cell count decreased	contagem de glóbulos vermelhos diminuiu	R71	276
cyanosis	cianose	R23.0	275
mobility decreased	mobilidade diminuida	R26.2	269
skin discolouration	descoloração da pele	R23.8	269
pollakiuria	polaquiriuria	R35	266
muscle twitching	espasmos muscular	R25.8	256
pallor	palidez	R23.1	255
burning sensation	sensação de queimação	R20.8	247
swollen tongue	lingua inchada	R60	246
circulatory collapse	colapso circulatório	R57.9	234
blood albumin decreased	albumina sanguínea diminuída	R77.0	231
body temperature increased	temperatura corporal aumentada	R50.9	231
musculoskeletal chest pain	dor torácica muscoesqueletica	R07.4	226
night sweats	suor noturno	R61.9	225
hyperbilirubinaemia	hiperbilirrubinemia	R17	216
lymphocyte count decreased	contagem de linfócitos diminuída	R72	216
presyncope	pré-sincope	R55	216
transaminases increased	transaminases aumentaram	R74.0	212
rash generalised	erupção cutânea generalizada	R21	205
grand mal convulsion	convulsão do mal grande	R56.8	203
flatulence	flatulência	R14	200
platelet count increased	contagem de plaquetas aumentou	R70	193
ataxia	ataxia	R27.0	191
local swelling	inchaço local	R60.0	176

Tabela 42 – Capítulo XVIII - Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte(R00 - R99)(CONTINUAÇÃO)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
generalised oedema	edema generalizado	R60.1	169
neutrophil count increased	contagem de neutrófilos aumentada	R72	169
cardiogenic shock	choque cardiogênico	R57.0	161
hepatomegaly	hepatomegalia	R16.0	159
prothrombin time prolonged	tempo de protombina prolongado	R70	156
abdominal pain lower	dor abdominal menor	R10.3	156
flank pain	dor no flanco	R10.4	149
blood urine present	sangue na urina	R82.3	148
petechiae	petéquias	R23.3	144
proteinuria	proteinúria	R80	143
apnoea	apnéia	R06	143
face oedema	edema facial	R60.0	142
eye swelling	inchaço nos olhos	R60.0	141
lip swelling	inchaço labial	R60.0	136
altered state of consciousness	estado alterado de conciência	R44	133
retching	nausea	R11	131
urine output decreased	saída de urina diminuiu	R33	131
full blood count decreased	hemograma completo diminuiu	R72	125
gingival pain	dor gengival	R52	124
faecal incontinence	incontinência fecal	R15	124
systemic inflammatory response syndrome	síndrome da resposta inflamatória sistêmica	R65	120
anuria	anúria	R34	119
trismus	trimos	R25.2	117
cachexia	caquexia	R64	110
cardiac murmur	sopro cardíaco	R01	164
sensory loss	perda sensorial	R55	121
lymphadenopathy	linfadenopatia	R59	352
throat tightness	aperto na garganta	R07.0	132
haematuria	hematúria	R31	385
blood pressure increased	pressão arterial aumentada	R00.3	673
heart rate increased	frequência cardíaca aumentada	R00.0	566
heart rate decreased	frequência cardíaca diminuída	R00.1	137
discomfort	desconforto	R52.9	194
Total			**92.108**

Tabela 43 – Capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas(S00 - T98)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
rib fracture	fratura na costela	S22.3	261
head injury	ferimento na cabeça	S00.0	246
spinal compression fracture	fratura na coluna por compressão	S24	205
femur fracture	fratura de femur	S72	203
compression fracture	fratura de compressão	S15.1	160
spinal fracture	fratura espinhal	S32.0	153
hip fracture	fratura no quadril	S72.0	141
ankle fracture	fratura no tornozelo	S91	140
foot fracture	fratura no pé	S92	123
exposed bone in jaw	osso exposto da mandíbula	S02.4	114
hypersensitivity	hipersensibilidade	T78.4	659
anaphylactic reaction	reação anafilática	T78.2	470
laceration	laceração	T14.1	182
angiodema	angiodema	T78.3	164
anaphylactic shock	choque anafilático	T78.2	159
post procedural haemorrhage	hemorragia após o procedimento	T81.1	124
bone lesion	lesão óssea	T00	188
drug intolerance	intolêrancia a drogas	T78.4	152
therapeutic agent toxicity	toxicidade do agente terapêutico	T50.9	152
injection site pain	dor no local da injeção	T80	141
toxicity to various agents	toxicidade para vários agentes	T50.9	741
post procedural complication	complicação pós-procedimento	T81	195
infusion related reaction	reação relacionada à infusão	T80.9	434
drug hypersensitivity	hipersensibilidade a medicamentos	T78.4	348
drug toxicity	toxicidade de drogas	T50.9	222
Total			**6.077**

Tabela 44 – Capítulo XX - Causas externas de morbidade e de mortalidade(V01 - Y98)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
road traffic accident	acidente de transito	V99	204
contusion	contusão	W19	559
incorrect drug administration duration	duração incorreta da administração de medicamentos	X64	2703
overdose	overdose	X44	709
completed suicide	suicídio consumado	X84	451
suicide attempt	tentativa de suicídio	X84	170
intentional overdose	overdose intensional	X64	144
drug interaction	interação medicamentosa	Y57	1870
off label use	uso fora de registro	Y57.8	815
drug dose omission	omissão de dose de droga	Y63	334
palmarplantar erythrodysaesthesia syndrome	síndrome de eritrodisestesia palmarplantar	Y43.3	237
device related infection	infecção relacionada ao dispositivo	Y82	204
inappropriate schedule of drug administration	cronograma inadequado de administração de medicamentos	Y63	180
incorrect dose administered	dose incorreta administrada	Y63.9	180
haemodialysis	hemodialise	Y84	178
Total			**5.526**

Tabela 45 – Capítulo XXI - Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde(Z00 - Z99)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
economic problem	Problema econômico	Z59.9	4253
activities of daily living impaired	atividades da vida diaria prejudicada	Z73.9	2971
quality of life decreased	qualidade de vida diminuiu	Z73.9	2118
injury	prejuizo	Z60.9	1911
general physical health deterioration	deterioração geral da saúde física	Z74	1327
impaired work ability	capacidade de trabalho prejudicada	Z56.6	519
treatment noncompliance	nao adesao ao tratamento	Z91.1	185
Total			**13.284**

Tabela 46 – Eventos não classificados na tabela CID - 10 e classificados como problemas relacionados a medicamentos(PRM)

EVENTOS ADVERSOS	TRADUÇÃO	CID	N
drug ineffective	ineficácia da droga	PRM1	1171
product use issue	problema de uso do produto	PRM2	241
product quality issue	problema de qualidade do produto	PRM3	164
no therapeutic response	sem resposta terapêutica	PRM1	162
Total			**13.284**

ANEXO B

Analise Descritiva

Tabela 47 – Distribuição de frequência das faixas etárias do número de indivíduos com notificação no banco AERS do FDA

Grupos etários	**N(% para cada faixa etária)** [% **para cada medicamento**]								
	Metoclopramida	**Ondansetrona**	**Domperidona**	**Meclizina**	**Cisaprida**	**Bromoprida**	**Tegaserode**	**Alosetrona**	**Total**
Adultos (16 - 64 anos)	4.393 (31.32%) [30.40%]	6.737 (48.03%) [51.06%]	1.679 (11.97%) [46.72%]	854 (6.09%) [46.24%]	171 (1.22%) [51.04%]	70 (0.50%) [55.55%]	106 (0.75%) [84.12%]	16 (0.11%) [72.72%]	14.026 (100%) [41.62%]
Idosos (>64 anos)	3.603 (30.16%) [24.93%]	5.475 (45.83%) [41.49%]	1.729 (14.47 %) [48.10%]	962 (8.05%) [52.08%]	114 (0.95%) [34.03%]	39 (0.33%) [30.95%]	18 (0.15%) [14.28%]	6 (0.05%) [27.27%]	11.946 (100%) [35.45%]
Neonatos (0 - 1 mês)	6.291 (97.78%) [43.54%]	215 (3.23%) [1.63%]	84 (1.26%) [2.34%]	22 (0.33%) [1.19%]	11 (0.16%) [3.28%]	12 (0.18%) [9.52%]	2 (0.03%) [1.59%]	0 (0%) [0%]	6.637 (100%) [19.70%]
Crianças (2 - 12 anos)	72 (12.65%) [0.50%]	431 (75.75%) [3.27%]	37 (6.50%) [1.03%]	2 (0.35%) [0.11%]	24 (4.22%) [7.16%]	3 (0.527%) [2.38%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	569 (100%) [1.69%]
Adolescentes (12 - 16 anos)	45 (14.24%) [0.31%]	233 (73.73%) [1.76%]	24 (7.59%) [0.67%]	6 (1.90%) [0.32%]	7 (2.21%) [2.09%]	1 (0.31%) [0.79%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	316 (100%) [0.94%]
Infantes (1 - 24 meses)	46 (22.88%) [0.32%]	104(51.74%) [0.79%]	41 (20.40%) [1.14%]	1 (0.50%) [0.05%]	8 (3.98%) [2.39%]	1 (0.50%) [0.79%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	201 (100%) [0.60%]
Total	**14.450** [100%]	**13.195** [100%]	**3.594** [100%]	**1.847** [100%]	**335** [100%]	**126** [100%]	**126** [100%]	**22** [100%]	**33.695** [100%]

Tabela 48 – Distribuição de frequência da forma de introdução dos medicamentos procinéticos

Via de introdução	N(% para cada forma de introdução) [% para cada medicamento]								
	Metoclopramida	**Ondansetrona**	**Domperidona**	**Meclizina**	**Cisaprida**	**Bromoprida**	**Tegaserode**	**Alosetrona**	**Total**
Oral	9.937 (56.40%) [68.77%]	4.029 (22.87%) [30.53%]	2.207 (12.53%) [61.41%]	976 (5.54%) [52.84%]	249 (1.41%) [74.33%]	78 (0.44%) [61.90%]	122 (0.69%) [47.9%]	19 (0.11%) [86.36%]	17.617 (100%) [52.28%]
Desconhecidos	3.085 (29.86%) [21.35%]	4.941 (47.83%) [37.42%]	1.341 (12.98%) [37.31%]	864 (8.36%) [46.78%]	61 (0.59%) [18.21%]	33 (0.32%) [26.19]	2 (0.01%) [51.26%]	3 (0.03%) [13.64%]	10.330 (100%) [30.66%]
Intravenosa	1.143 (22.49%) [7.91%]	3.914 (77.00%) [29.66%]	12 (0.24%) [0.33%]	1 (0.02%) [0.05%]	0 (0%) [0%]	13 (0.25%) [10.32%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	5.083 (100%) [15.08%]
Transplacentária	65 (33.85%) [0.45%]	113 (58.85%) [0.86%]	9 (4.68%) [0.25%]	3 (1.56%) [0.16%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	2 (1.04%) [0.84%]	0 (%) [0%]	192 (100%) [0.57%]
Intramuscular	84 (67.74%) [0.58%]	39 (31.45%) [0.30%]	1 (0.80%) [0.03%]	0 (%) [0%]	0 (%) [0%]	0 (%) [0%]	0 (%) [0%]	0 (%) [0%]	124 (100%) [0.37%]
Parenteral	41 (54.67%) [0.28%]	32 (42.67%) [0.24%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	2 (2.67%) [0.60%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	75 (100%) [0.22%]
Sublingual	0 (0%) [0%]	67 (98.53%) [0.51%]	1 (1.47%) [0.03%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	68 (100%) [0.20%]
Outras	19 (29.23%) [0.13%]	25 (38.46%) [0.19%]	5 (7.69%) [0.14%]	0 (0%) [0%]	14 (21.53%) [4.18%]	2 (3.08%) [1.59%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	65 (100%) [0.19%]
Subcutânea	35 (74.46%) [0.24%]	9 (19.14%) [0.07%]	3 (6.38%) [0.08%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	47(100%) [0.14%]
Retal	29 (72.5%) [0.20%]	1 (2.5%) [0.01%]	10 (25.0%) [0.28%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	40 (100%) [0.12%]
Orofaríngea	1 (6.67%) [0.01%]	2 (13.33%) [0.02%]	2 (13.33%) [0.06%]	1 (6.67%) [0.05%]	9 (60%) [2.69%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	15 (100%) [0.04%]
Oftálmica	4 (50%) [0.03%]	2 (25%) [0.02%]	2 (25%) [0.06%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	8 (100%) [0.02%]
Inalatória	0 (0%) [0%]	5 (100%) [0.04%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	5 (100%) [0.01%]
Intra cavernosa	1 (25%) [0.01%]	3 (75%) [0.02%]	0 (100%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	4 (100%) [0.01%]
Intracavitária	0 (0%) [0.95%]	3 (100%) [0.02%]	0 (100%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	3 (100%) [0.008%]
Tópica	0 (0%) [0%]	1 (33.33%) [0.01%]	0 (0%) [0%]	2 (66.67%) [0.11%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	3 (100%) [0.008%]
Bucal	1 (33.33%) [0.01%]	1 (33.33%) [0.01%]	1 (33.33%) [0.03%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	3 (100%) [0.008%]
Intra - aural	0 (0%) [0%]	2 (100%) [0.02%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	2 (100%) [0.005%]
Intracardíaca	0 (0%) [0%]	2 (100%) [0.02%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	2 (100%) [0.005%]
Intra peritonial	2 (100%) [0.01%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	2 (100%) [0.005%]
Intradérmica	0(0%) [0%]	1 (100%) [0.01%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	1 (100%) [0.003%]
Intra - uterina	0 (0%) [0%]	1 (100%) [0.01%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	1 (100%) [0.003%]
Pleural	0 (0%) [0%]	1 (100%) [0.01%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	1 (100%) [0.003%]
intra discal	1 (100%) [0.01%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	1 (100%) [0.003%]
Nasal	1 (100%) [0.01%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	1 (100%) [0.003%]
endotraqueal	1 (100%) [0.01%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	1 (100%) [0.003%]
Intra arterial	0 (0%) [0%]	1 (100%) [0.01%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	1 (100%) [0.003%]
TOTAL	**14.450**	**13.915**	**3.594**	**1.847**	**335**	**126**	**126**	**22**	**33.695**

ANEXO C

Regras de Associação

Tabela 49 – Regras de associação para o medicamento ondansetrona, utilizou-se suporte minimo de 2%, confiança minima 4% e tamanho minimo de 5.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{Adulto, Feminino, Oral, Hospitalização}	⇒	{XVIII}	0,02	0,48	0,97
[2]	{XVIII, Adulto, Oral, Hospitalização}	⇒	{Feminino}	0,02	0,60	1,06
[3]	{XVIII, Feminino, Oral, Hospitalização}	⇒	{Adulto}	0,02	0,54	1,05
[4]	{XVIII, Adulto, Feminino, Oral}	⇒	{Hospitalização}	0,02	0,36	0,81
[5]	{XVIII, Adulto, Feminino, Hospitalização}	⇒	{Oral}	0,02	0,35	1,14

Tabela 50 – Regras de associação para o medicamento tegaserode, utilizou-se suporte mínimo de 20%, confiança mínima de 30% e tamanho mínimo 5.

	Regras de associação			Estimativas		
	Antecedente		consequente	suporte	confiança	lift
[1]	{XI,XVIII,Adulto,Feminino}	⇒	{Oral}	0,24	1,00	1,03
[2]	{XI,XVIII,Adulto,Oral}	⇒	{Feminino}	0,24	0,94	1,03
[3]	{XI,XVIII,Feminino,Oral}	⇒	{Adulto}	0,24	0,83	0,99
[4]	{XI,Adulto,Feminino,Oral}	⇒	{XVIII}	0,24	0,86	1,35
[5]	{XVIII,Adulto,Feminino,Oral}	⇒	{XI}	0,24	0,47	1,18
[6]	{XVIII,Adulto,Feminino,Hospitalização}	⇒	{Oral}	0,37	1,00	1,03
[7]	{XVIII,Adulto,Oral,Hospitalização}	⇒	{Feminino}	0,37	0,96	1,05
[8]	{XVIII,Feminino,Oral,Hospitalização}	⇒	{Adulto}	0,37	0,82	0,98
[9]	{Adulto,Feminino,Oral,Hospitalização}	⇒	{XVIII}	0,37	0,80	1,25
[10]	{XVIII,Adulto,Feminino,Oral}	⇒	{Hospitalização}	0,37	0,73	1,14