



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA

ANGELA NADYLA MARTINS HOLANDA

PERFIL DE NOTIFICAÇÕES EM FARMACOVIGILÂNCIA DE UM HOSPITAL
SENTINELA EM FORTALEZA-CE

FORTALEZA

2013

ANGELA NADYLA MARTINS HOLANDA

**PERFIL DE NOTIFICAÇÕES EM FARMACOVIGILÂNCIA DE UM HOSPITAL
SENTINELA EM FORTALEZA-CE**

Trabalho apresentado como requisito parcial
para obtenção do Título de Bacharel em
Farmácia pela Universidade Federal do Ceará.

Orientadora: Profa. Dra. Ângela Maria de
Souza Ponciano.

FORTALEZA

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca de Ciências da Saúde

H669p Holanda, Ângela Nadyla Martins.

Perfil de notificação em farmacovigilância de um hospital sentinela em Fortaleza – CE. /

Ângela Nadyla Martins Holanda. – 2013.

58 f. : il. color., enc. ; 30 cm.

Monografia (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2013.

Orientação: Profa. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano.

1. Farmacovigilância. 2. Uso de Medicamentos. 3. Toxicidade de Drogas. I. Título.

CDD 615.1

ANGELA NADYLA MARTINS HOLANDA

**PERFIL DE NOTIFICAÇÕES EM FARMACOVIGILÂNCIA DE UM HOSPITAL
SENTINELA EM FORTALEZA-CE**

Trabalho apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em Farmácia
pela Universidade Federal do Ceará.

Aprovada em: 08/07/2013.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Nirla Rodrigues Romero
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Tatiana Amâncio Campos
Hospitais Universitários
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus pais, Virgílio e Rosângela.

À minha irmã, Lídia Holanda.

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano, pela excelente orientação, estando sempre presente, acessível e atenciosa.

A Profa. Dra. Nirla Romero e Dra. Tatiana Campos, participantes da banca examinadora, pelo tempo, colaborações e sugestões.

Aos profissionais farmacêuticos da Gerência de Risco Sanitário Hospitalar, pelo ensinamento ao longo desse período. Em especial à Dra. Eugenie Néri, Tatiana Campos e Hannah Iório pela inspiração constante e aprendizado da profissão farmacêutica.

As amigas Rachel Rabay, Germana Vasconcelos, Louise Tessarolo e Samanda Lima, pelos momentos especiais ao longo da graduação. Aos demais companheiros de graduação, que estiveram presentes ao longos destes 5 anos.

Aos amigos da Gerência de Risco Sanitário Hospitalar pela ajuda, amizade e união nessa reta final da graduação.

Aos meus pais Rosângela e Virgílio, por me proporcionarem condições para que eu pudesse até aqui chegar. À minha irmã, que é o melhor exemplo de que irmãs podem ser melhores amigas.

A Daniel Guimarães, por me acompanhar, compartilhando comigo todos os momentos da graduação, assim como a minha melhor parte da minha vida fora dela.

A Teresa Esther Furtado, João Victor Furtado e Rachel Rabay pela amizade, ajuda, paciência e companheirismo ao longos desses últimos anos.

Obrigada!

“O Hábito é uma segunda natureza”

Galeno

RESUMO

O presente trabalho visou estudar e identificar o perfil de notificações de reações adversas a medicamentos em um Hospital Sentinela de Fortaleza-CE, com o objetivo de avaliar as principais ocorrências, tipos de reações adversas mais frequentes, medicamentos mais envolvidos, também como características dos pacientes mais susceptíveis, de forma a auxiliar as rotinas clínicas dos profissionais dentro da instituição, servindo de instrumento de trabalho e divulgador de conhecimentos, ajudando a identificar, tratar, prevenir e remediar as ocorrências de eventos adversos relacionados aos medicamentos. Desta forma, foram analisadas as fichas de notificações que foram encaminhadas a Gerencia de Risco do Hospital Universitário Walter Cantídio, no período de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2012, onde foi avaliado o número total de notificações, os medicamentos foram classificados de acordo com o 1 nível ATC (Anatomic Therapeutic Chemical) e as reações foram classificadas utilizando o Adverse Reaction Terminology (ART). No período de 2011 e 2012 foram coletadas 173 fichas de notificação, com 63 fichas no ano de 2011 e 110 fichas no ano de 2012. Os meses de maior expressão foram Maio, Agosto e Outubro. O sexo feminino foi mais acometido (n=93; 53,76%) que o masculino (n=80; 46,24%), a faixa etária mais frequente foi a de Adultos (n=118; 68,20%), seguida da faixa etária Idosos (n=28; 16,18%). A Notificação espontânea foi a de maior número (n=156; 90,17%), com o Farmacêutico sendo o profissional mais notificador (n=101; 58,38%), seguido do profissional Enfermeiro (n=33; 19,08%). Os setores de maior ocorrências de notificação de RAM foram Quimioterapia (n=56; 32,37%), Hematologia (n=27; 15,61%), Transplante (n=25; 14,45%) e UTI (n=21; 12,14%). O grupo de medicamentos mais envolvidos foi o de Agentes antineoplásicos e imunossupressores (n=98; 44,14%). As afecções da pele e distúrbios cutâneos foram as reações mais frequentes (n=120; 40,82%). Desta forma, observou-se relativa importância dos medicamentos quimioterápicos e antimicrobianos envolvidos em reações adversas, assim como a maioria dos pacientes envolvidos foram adultos, com participação expressiva de farmacêuticos nas notificações de suspeitas de reação adversa a medicamentos.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Reação Adversa. Medicamentos.

ABSTRACT

The aims of this work were study and identify the profile of reports on drug adverse effects in a Sentinel Hospital of Fortaleza-CE, to assess the main events , most frequent adverse effect type, drugs most involved as well as susceptible patients characteristics in order to assist the clinical routines of professionals within the institution, serving as a working tool and knowledge promoter assisting identification, treatment, prevention and remedy the occurrence of drug related adverse effects. Thus were analyzed the spontaneous notification formularies that were referred to the University's Hospital Walter Cantídio risk managing in the period from January 2011 to December 2012, which assessed the total number of notifications, the drugs were classified according to the 1 level ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) and the reactions were classified using the Adverse Reaction Terminology (ART). In the period between 2011 and 2012 were collected 173 reporting forms, with 63 cards in 2011 and 110 chips in 2012. The months with the highest expression were May, August and October. Females were more affected (n = 93, 53.76%) than men (n = 80, 46.24%), the most frequent age group was to Adults (n = 118, 68.20%), followed by age Elderly (n = 28, 16.18%). The Spontaneous was the highest number (n = 156, 90.17%), with the pharmacist being the most professional reporter (n = 101, 58.38%), followed by the professional nurse (n = 33; 19.08 %). The sectors most occurrences of ADR reporting were chemotherapy (n = 56, 32.37%), hematology (n = 27, 15.61%), transplantation (n = 25, 14.45%) and ICU (n = 21; 12.14%). Drug group was involved more antineoplastic agents and immunosuppressants (n = 98; 44.14%). The skin disorders and skin disorders were the most frequent reactions (n = 120, 40.82%). Thus, it was observed relative importance of chemotherapy drugs and antibiotics involved in adverse reactions, as well as most of the patients involved were adults, with significant participation of pharmacists in reports of suspected adverse drug reaction.

Keywords: Pharmacovigilance. Adverse effects. Drugs.

LISTA DE QUADROS

QUADRO	DESCRIÇÃO	Pág
Quadro 1	Classificação de RAM's segundo o critério de gravidade	18
Quadro 2	Classificação das RAM's segundo critério de causalidade	18

LISTA DE TABELAS

TABELA	DESCRIÇÃO	Pág
Tabela 1	Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	31
Tabela 2	Distribuição mensal das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	31
Tabela 3	Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos por sexo (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	32
Tabela 4	Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos por faixa etária (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	32
Tabela 5	Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos por tipo de notificação (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	33
Tabela 6	Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos por tipo de notificador (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	33
Tabela 7	Setor Hospitalar de origem da notificação Reação Adversa a Medicamentos (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	34
Tabela 8	Distribuição dos medicamentos envolvidos nas notificações de Reação Adversa a Medicamentos por Grupo Terapêutico 1 Nível ATC - (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	35
Tabela 9	Distribuição dos Medicamentos com maior numero de notificações de Reação Adversa a Medicamentos (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	36
Tabela 10	Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos por sistema/órgão afetado (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	37
Tabela 11	Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos quanto à causalidade (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	38
Tabela 12	Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos quanto à gravidade (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).	38

SIGLAS E ABREVIATURAS

RAM	Reação Adversa a Medicamentos
GRSH	Gerência de Risco Sanitário Hospitalar
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
OMS	Organização Mundial da Saúde
UMC	Uppsala Monitoring Centre

SUMÁRIO

RESUMO	8
ABSTRACT	9
LISTA DE QUADROS	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
1. INTRODUÇÃO	14
1.1. A utilização de Medicamentos	14
1.2. O desenvolvimento de um medicamento e os ensaios clínicos.....	14
1.3. Definições e classificações	16
1.4. Histórico da farmacovigilância.....	18
1.5. Farmacovigilância no Brasil.....	19
1.6. A notificação espontânea de reação adversa a medicamentos	21
1.7. A rede de hospitais sentinela	22
1.8. Gerência de risco sanitário hospitalar.....	24
2. OBJETIVOS.....	26
2.1. OBJETIVO GERAL:.....	26
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3. METODOLOGIA	27
3.1. Procedimento metodológico	27
3.1.1. Desenho e local do estudo	27
3.1.2. Aspecto geral das notificações.....	27
3.1.3. Variáveis exploradas na RAM.....	27
3.2. Organização dos dados	28
3.3. Classificação dos dados	28
3.4. Aspectos éticos	28
3.5. Análise Estatística	30
4. RESULTADOS	31

5. DISCUSSÃO.....	40
6. CONCLUSÕES.....	50
REFERÊNCIAS	50
ANEXO A	55

1. INTRODUÇÃO

1.1. A Utilização de medicamentos

O uso de medicamentos tem aumentado gradativamente dentro da sociedade atual. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos, e por outro lado podem aumentar os custos da atenção à saúde quando utilizados inadequadamente e/ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN, 2002). Porém, mesmo quando utilizados de forma ideal e controlada, os medicamentos podem levar ao aparecimento de alguns eventos indesejáveis no decorrer do tratamento.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em alguns países, pode-se observar forte tendência à auto-medicação e muitos medicamentos que costumavam ser vendidos somente sob prescrição médica agora são medicamentos de venda livre. Levanta-se então a questão de como esse quadro apresentará consequências para a segurança dos pacientes (OMS, 2004).

Para que cheguem até a população e o mercado consumidor, os medicamentos atravessam um longo percurso desde a sua pesquisa científica até as prateleiras das grandes redes comerciais. Todas essas fases demoram muitas vezes anos para se completarem, levando assim as indústrias farmacêuticas à investirem altos orçamentos no desenvolvimento de um novo fármaco.

1.2. O desenvolvimento de um medicamento e os ensaios clínicos

Durante o desenvolvimento de um novo medicamento, várias características são estudadas, dentre elas comportamento físico-químico, biológico, mecanismo de ação que irá caracterizar a atuação da nova molécula no organismo, estabilidade, interações entre o fármaco e seus excipientes, dentre outras.

De acordo com Lee e Thomas (2003), nos chamados ensaios clínicos, as reações adversas mais comuns aos medicamentos são muitas vezes elucidadas e caracterizadas. Porém, reações adversas raras ou de incidência muito baixa, muitas vezes só são percebidas após a comercialização em larga escala do novo produto.

A OMS define ensaio clínico controlado como: "um experimento planejado cuidadosamente com o objetivo de responder a algumas perguntas precisas e bem delineadas".

As informações coletadas durante a fase de pré-comercialização de um medicamento são, inevitavelmente, incompletas com respeito a possíveis reações adversas, devido a alguns fatores, como os testes em animais, que muitas vezes são insuficientes para garantir a segurança humana; nas pesquisas clínicas, os pacientes são selecionados em número limitado, as condições de uso diferem das aplicadas na prática clínica e a duração das pesquisas é limitada; as informações sobre reações adversas raras, mas graves, a toxicidade crônica, uso em grupos especiais (como crianças, idosos, mulheres grávidas) ou interações medicamentosas são frequentemente incompletas ou não estão disponíveis (STEPHENS, 1998).

Durante a Fase IV, ou fase pós-comercialização, as informações podem ser obtidas através de notificação voluntária pelos profissionais de saúde. A notificação voluntária é a metodologia universalmente adotada na Farmacovigilância e consiste na coleta e comunicação de reações indesejadas que se manifestam após o uso dos medicamentos (ANVISA, 2007). Alguns países ainda utilizam resultados de pesquisas realizadas pelas indústrias e também pelas instituições de ensino.

Os dados obtidos são úteis, na medida em que tentam esclarecer os efeitos de uso nas condições clínicas, possibilitando a identificação de algumas reações adversas, sendo as mais frequentes as reações graves ou letais, as óbvias detecções, ou de reações que se desenrolam em curto prazo (NUNES, 2000).

1.3. Definições e classificações

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), reações adversas a medicamentos (RAMs), podem ser entendidas como “qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se manifeste após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença”. Não são consideradas reações adversas efeitos que ocorrem após o uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais. Não são incluídas reações indesejáveis determinadas por falha terapêutica, abuso, erros de administração e não-adesão ao tratamento (LAZAROU; POMERANZ; COREY, 1998; EDWARDS; ARONSON, 2000; MAGALHÃES; CARVALHO, 2001).

A Farmacovigilância, também denominada de “estudos clínicos de fase IV ou pós-comercialização”, é o ramo da Farmacoepidemiologia que avalia a questão da relação risco benefício, tanto dos fármacos comercializados quanto daqueles em qualquer etapa de desenvolvimento (WHO, 1969; 2000).

Entre os objetivos da Farmacovigilância, estão a detecção de reações adversas desconhecidas e interações, de reações conhecidas, identificação de fatores de risco, análise de riscos e benefícios na utilização de medicamentos, fornecendo informações para a prescrição e uso, de forma a promover o uso racional e seguro dos medicamentos por parte da população (WHO, 2000).

De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO 2000; 2002), as reações adversas podem ser definidas quanto à gravidade em: *Leve*, *Moderada*, *Grave* e *Fatal* (Quadro 1), e ainda quanto à causalidade como: *Definida*, *Provável*, *Possível*, *Condicional* e *Não-relacionada* (Quadro 2).

Quadro 1 - Classificação de RAM's segundo o critério de gravidade

Reação Adversa	Característica
Leve	Reação de pouca importância clínica e de curta duração que não requer tratamentos ou suspensão do medicamento.
Moderada	Reação que altera as atividades usuais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem sequelas, exigindo mudança na terapêutica, não sendo necessária a suspensão do fármaco agressor. Pode prolongar o tempo de hospitalização e tem necessidade de um tratamento específico.
Grave	Reação potencialmente fatal que ameaça a vida do paciente, provoca hospitalização e requer interrupção do uso medicamento e tratamento da reação adversa.
Fatal	Reação que contribui direta ou indiretamente para o óbito do paciente.

Fonte: (UMC/WHO, 2000; OMS, 2002)

Quadro 2 - Classificação das RAM's segundo critério de causalidade

Reações adversas	Características
Definida	Evento clínico que ocorre durante a infusão do medicamento ou durante a sua reexposição.
Provável	É um evento clínico que ocorre onde somente um medicamento pode ser relacionado.
Possível	É um evento clínico que ocorre onde mais de um medicamento pode estar envolvido, ou ainda estar relacionado com a doença de base.
Condicional	É um evento clínico em que os dados são incompletos ou insuficientes.
Não-relacionada	Um evento clínico que não relaciona nenhum medicamento com a reação adversa.

Fonte: (UMC/WHO 2000; OMS, 2002)

Sendo assim, a identificação dessas classificações deve ser realizada após extensas observações do farmacêutico sobre um determinado paciente.

1.4. Histórico da farmacovigilância

Segundo Barros (1992), Galeno (AC. 201-131) já fazia “[...]alusão ao potencial efeito venenoso presente em todo e qualquer fármaco[...]”.O imperador germânico, Frederico II (1194-1250) adotou a primeira medida reguladora de medicamentos em 1224, ao determinar que se realizasse inspeção de rotina nos medicamentos preparados pelos boticários. Há mais de 160 anos atrás, em 1848, uma jovem de 15 anos morreu durante cirurgia na unha do dedo do pé. A morte ocorreu, provavelmente, por fibrilação ventricular pelo uso de clorofórmio como anestésico.

Nesta época a revista médica do Reino Unido, The Lancet, formou uma comissão para relato de casos relacionados à anestesia e os achados foram publicados no jornal em 1893, dando início ao sistema de notificação espontânea ou voluntária de suspeitas de reação adversa a medicamentos (RAM) na Inglaterra. Em 1906 o órgão regulador de medicamentos dos Estados Unidos, hoje denominado US Food and Drug Administration (FDA), aprovou um Ato que exigia que medicamentos fossem puros e livres de contaminação, mas ainda não havia exigência sobre a eficácia (ROUTLEDGE, 1998).

Há, ainda, relatos de anemia aplástica causada pelo uso de cloranfenicol, conhecidos desde 1950 (AAGAARDA *et al*, 2007) e relatos de cem mortos na França, após ingerir uma especialidade farmacêutica utilizada para tratar furunculose que continha estanho.

Foi, no entanto, na década de 1960 que aconteceu a tragédia que forçou as autoridades a iniciarem esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos.

Em 1961 um obstetra australiano, William McBride, relatou um aumento de 20% na malformação fetal e aparecimento de uma malformação rara até então, denominada focomelia, associadas ao uso da talidomida durante a gravidez (AAGAARDA, 2007). O fármaco foi retirado do mercado, mas deixou o trágico saldo de 4 mil casos de focomelia, com 498 mortes.

De acordo com Aagaarda (2007), de 1960 a 1965, a maioria dos países europeus estabeleceu centros nacionais para monitorização de suspeitas de RAM. Em 1963, a décima sexta Assembléia Mundial da Saúde adotou uma resolução que reafirmou a necessidade de ações imediatas em relação à rápida disseminação de informações sobre RAM e que conduziu, em 1968, à criação do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Segundo Nunes (2000), foram, então, desenvolvidos sistemas para a coleta e avaliação de casos individuais de suspeitas de RAM para posterior junção internacional numa base central. Esta base central viabilizaria o trabalho dos órgãos reguladores nacionais de medicamentos, para melhorar o perfil de segurança dos medicamentos e ajudar a evitar outras tragédias.

Em 1978 o projeto piloto estendeu seu âmbito de abrangência, compondo o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, ora coordenado pelo the Uppsala Monitoring Centre (UMC) em Uppsala, Suécia, com supervisão de um comitê internacional (NUNES, 2000).

Esse programa proporciona fóruns de discussão para os países membros e, dentre outras atividades, recebe e armazena notificações de casos individuais de suspeita de RAM (DIAS *et al*, 2004). Até maio de 2010, 98 países se juntaram ao programa, que até esta data recebeu mais de 5 milhões de notificações.

1.5. Farmacovigilância no Brasil

De acordo com Dias *et al*. (2004), no Brasil, as atividades de Farmacovigilância foram preconizadas desde a década de 70 em vários dispositivos legais, como o artigo 79 da Lei nº 6.360/76 e 139 do Decreto nº 79.094/77, que tratam da notificação dos acidentes ou reações nocivas causados por medicamentos ao órgão de vigilância sanitária competente. Em 1998 a Farmacovigilância foi incluída como ação prioritária na promoção do uso racional de medicamentos pela Política Nacional de Medicamentos (Portaria MS nº 3.916/98).

Segundo a Portaria 3.916/98, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos, a Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância são prioridades para orientar os procedimentos relativos a registros, comercialização, prescrição e dispensação de produtos farmacêuticos. A Lei nº 9.782/99 promove a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que seria responsável pela implementação, controle e fiscalização de produtos e serviços que envolvem riscos à saúde pública (SOUZA, 2005).

A partir de então, foi estabelecida uma área específica de Farmacovigilância na ANVISA e, em 2001, a Portaria nº 696/2001 instituiu esta área como Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM). Esta Portaria oficializou o Brasil como 62º país admitido no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo Uppsala Monitoring Center (UMC), em Uppsala, na Suécia (DIAS *et al*, 2004).

Desde então, algumas resoluções passaram a determinar a apresentação de relatórios periódicos de Farmacovigilância para registro ou renovação de registro de medicamentos, sem, contudo, definir claramente o conteúdo de tais relatórios. Além disto, a ANVISA desenvolveu várias atividades ao longo dos anos, como a constituição de uma rede de Hospitais Sentinela e de Farmácias Notificadoras, definição de formulários para notificação voluntária aos diversos públicos, como também atividades de comunicação em Farmacovigilância (DIAS *et al*, 2004).

Em 2009, a ANVISA publicou a Resolução RDC nº 47, de 10 de fevereiro, que definiu as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Esta resolução padronizou conceitos, definiu funções de rotina em farmacovigilância, estabeleceu forma e prazos para notificação de eventos adversos, de acordo com a gravidade, e estabeleceu a necessidade de elaboração de relatórios periódicos de farmacovigilância, planos de farmacovigilância e de minimização de risco, além da possibilidade de inspeções em farmacovigilância e de estudos fase IV, pós-registro.

O Estado de São Paulo foi o pioneiro, pela instituição, em 1989, do Núcleo de Vigilância Farmacológica do CVS (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 1989), que tinha entre os objetivos a elaboração de programa para implantação da Farmacovigilância. Em 1998 foi implantado o Programa Estadual de Redução das Iatrogenias (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 1998) e, em 2000, foi publicada a Portaria CVS nº 10 (Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2000), que estabelece em seu artigo 2º que “[...] as empresas detentoras de registro de medicamentos deverão encaminhar ao Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo as Notificações espontâneas de eventos adversos ocorridos com o uso de Medicamentos, relatados por profissionais de saúde[...]”.

Dentre as outras experiências estaduais, destacam-se os centros regionais de Farmacovigilância do Ceará, Bahia, Goiás, Paraná e Rio de Janeiro. Como um dentre os pioneiros, destaca-se o Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE), que foi criado em 1996 pelo Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) (Coelho *et al.*, 2004; 2005).

1.6. A notificação espontânea de reação adversa a medicamentos

O método da notificação espontânea de RAM é uma importante ferramenta utilizada em Farmacovigilância, simples, que requer poucos encargos econômicos, e que permite efetuar a monitorização do perfil de segurança de todos os medicamentos comercializados, durante todo o seu ciclo de vida e abrangendo toda a população (WALKER; EDWARDS, 2003).

É um método gerador de hipóteses, sendo a sua principal função a detecção precoce de problemas decorrentes da utilização de medicamentos, permitindo a consequente tomada de decisão, de forma a reduzir o impacto desses mesmos problemas na saúde pública (WALKER; EDWARDS, 2003).

Segundo Walker e Edwards (2003), ainda que seja considerado cientificamente pouco robusto, comparativamente com outros métodos de vigilância pós-comercialização (nomeadamente, a monitorização de prescrição-evento, estudos de coortes ou de caso-controle e ensaios clínicos controlados aleatorizados), a notificação espontânea de RAM é extremamente eficaz em termos de detecção de sinais que, posteriormente, precisam ser confirmados e quantificados, através de estudos comparativos.

A experiência da Farmacovigilância, no nível mundial, tem vindo a demonstrar que os profissionais de saúde – através da notificação espontânea das suas suspeitas de RAM – têm um papel fundamental na prevenção da morbidade e mortalidade provocadas pelo uso de medicamentos. Com efeito, cada uma das notificações constitui uma importante fonte de informação relativa ao risco dos medicamentos comercializados, podendo contribuir para a geração de um sinal de segurança. Segundo a definição proposta pela OMS, sinal é a informação notificada sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo esta possível relação causal anteriormente desconhecida ou incompletamente documentada. Habitualmente é necessário mais do que uma notificação para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação” (WHO, 2008).

Neste contexto, têm um maior impacto as RAM graves, inesperadas e com elevado grau de probabilidade. O impacto da notificação espontânea de RAM (a nível de tomada de decisão) contribui para o envio de informação aos profissionais de saúde e/ou público em geral acerca dos efeitos indesejáveis que determinados medicamentos causam.

1.7. A rede de hospitais sentinela

A rede de hospitais sentinela foi desenvolvida para responder à necessidade da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) de obter informação qualificada do comportamento dos produtos para a saúde, enquanto fomento a criação de um meio intra-hospitalar favorável ao desenvolvimento de ações de vigilância sanitária em Estabelecimentos de Assistência à Saúde (EAS), o que resulta em ganhos importantes no que se refere à qualidade para os serviços e segurança dos pacientes e usuários.

Essa rede tem como principal objetivo a implementação de vários hospitais sentinela em todo o país, preparados para acompanhar o desempenho e notificar eventos adversos e queixas técnicas de produtos para a saúde, medicamentos, sangue e hemocomponentes, saneantes, cosméticos e produtos para higiene pessoal, além de agrotóxicos em uso no Brasil, com a finalidade de subsidiar a ANVISA nas ações de regulação desses produtos no mercado (BRASIL, 2010).

Foram convidados a aderir ao projeto hospitais representantes de todos os estados, de grande porte e de alta complexidade, sendo dada prioridade a hospitais públicos e beneficentes que possuem importante papel no ensino e na formação de profissionais de saúde. No Ceará, seis instituições participam desta rede: Hospital Universitário Walter Cantídio, Hospital Infantil Albert Sabin, Hospital Geral de Fortaleza, Hospital César Cals, Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes e Hospital Geral Dr. Waldemar de Alcântara. Três grandes áreas Farmacovigilância, Tecnovigilância e Hemovigilância – e uma menor área, Vigilância de Saneantes, compõem a Gerência de Risco e suas áreas de atuação mais frequentes (ANVISA, 2002).

Com a adoção desse Projeto, as unidades de saúde podem identificar lacunas e falhas importantes no gerenciamento de seus serviços que, corrigidas, irão trazer qualidade e segurança dos produtos e serviços disponíveis aos usuários, credibilidade da saúde perante os profissionais da área, além do aumento substancial das notificações de suspeita de RAM (ANVISA, 2011).

A criação de um sistema de Farmacovigilância nas redes hospitalares possibilita conhecer o perfil de reações adversas (notadamente graves) dos medicamentos usados na terapêutica, tornando possível aos profissionais da área da saúde, especialmente ao médico, utilizar o melhor arsenal farmacológico disponível, prevenindo muitas reações adversas (ANVISA, 2002).

1.8. Gerência de risco sanitário hospitalar

Nos serviços que passaram a compor a Rede Sentinela, Gerências de Risco foram instituídas para realizar diversas atividades, entre elas a busca de informações de eventos adversos e de queixas técnicas relacionadas a produtos de saúde, bem como notificá-los no sistema on-line, para a ANVISA, por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) (BRASIL, 2012).

Os hospitais integrantes da Rede Sentinela possuem um gerente de risco designado pela diretoria para atuar como elemento de ligação com a ANVISA. O gerente será responsável por coordenar a equipe de gerenciamento de risco sanitário hospitalar do serviço de saúde. A Gerência de Risco é multiprofissional, reúne farmacêuticos, engenheiros e técnicos, enfermeiros, médicos e demais profissionais envolvidos com a vigilância de medicamentos, materiais médico-hospitalares, equipamentos, saneantes, sangue e seus derivados (ANVISA, 2010).

Atualmente, as principais áreas integrantes da Rede de Hospitais Sentinela são: Farmacovigilância, Hemovigilância, Tecnovigilância, e parceria com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, além de saneantes (BRASIL, 2010).

Tecnovigilância é o sistema de vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos para a saúde na fase de pós-comercialização, com vistas a recomendar a adoção de medidas que garantam a proteção e a promoção da saúde da população. A Tecnovigilância visa à segurança sanitária de produtos para saúde pós-comercialização: Equipamentos, Materiais e Artigos Médico-Hospitalares, Implantes e Produtos para Diagnóstico de Uso "in-vitro" (BRASIL, 2001).

A Hemovigilância pode ser definida como um conjunto de procedimentos de verificação da cadeia transfusional que objetiva colher e processar informações dos efeitos colaterais ou inesperados resultantes da transfusão de hemocomponentes. Toma de providências que possibilitam prevenir a ocorrência e/ou a recorrência desses efeitos e pode-se considerá-la como um sistema de controle final da qualidade e segurança transfusional (PROIETTI; CIOFFI, 2008).

A Farmacovigilância consiste da ciência e das atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos (MEYBOOM; LINDQUIST; EGBERTS, 2000).

A subcomissão de Farmacovigilância do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), trabalha analisando as fichas de notificação de suspeita de reação adversa a medicamentos, gerando grande volume de informações relevantes sobre o uso de medicamentos e seus possíveis agravos para a saúde. Desta forma, esse estudo visa analisar estas notificações, extraindo dados relevantes acerca das suspeitas de reações adversas, visto que é gerado um grande número de informações que podem colaborar para a formação de um panorama da Farmacovigilância na instituição de pesquisa.

Após o recebimento da ficha de notificação de suspeita de RAM, os colaboradores da GRSH/HUWC analisam dados como prontuário do paciente, histórico de patologias, medicamentos em uso, sintomatologia do paciente no momento da RAM, os medicamentos suspeitos (dose, interações, administração correta), como também realiza pesquisa em bancos de dados e na literatura científica acerca do(s) medicamento(s) suspeito.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL:

Determinar o perfil de notificações em Farmacovigilância de um Hospital Sentinela em Fortaleza-CE.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar as notificações no período de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2012;
- Enumerar e classificar os medicamentos mais notificados de acordo com as fichas de notificação;
- Identificar e classificar as reações adversas mais frequentes que são notificadas ao setor de farmacovigilância;
- Caracterizar faixa etária e gênero dos pacientes que apresentaram reação adversa notificada;
- Identificar nas notificações de farmacovigilância, o setor e a categoria profissional notificadora e o tipo da notificação (busca ativa ou espontânea).

3. METODOLOGIA

3.1. Procedimento Metodológico

3.1.1. Desenho e local do estudo

O estudo foi do tipo exploratório, descritivo, retrospectivo, realizado através da análise do banco de dados da Comissão de Farmacovigilância, unidade vinculada à Gerência de Risco Sanitário Hospitalar dos Hospitais Universitários da Universidade Federal do Ceará, no período de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2012.

A Instituição de pesquisa (Hospital Universitário Walter Cantídio), por fazer parte da rede de hospitais sentinela da ANVISA, permite a realização deste estudo, visto que por ser um hospital de nível terciário, apresenta diversos setores e várias categorias profissionais atuantes, de forma a auxiliar na coleta e análise dos dados.

3.1.2. Aspecto geral das notificações

Durante a pesquisa nos bancos de dados, foi avaliado o número total de notificações de Reação Adversa a Medicamentos, referentes aos casos notificados de RAM encaminhados à GRSH, no período de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2012.

3.1.3. Variáveis exploradas na RAM

As variáveis exploradas para notificações de RAM foram: características dos pacientes como sexo (masculino e feminino) e idade (em anos), origem da notificação (setor no hospital), característica da notificação (espontânea e busca ativa), medicamento(s) envolvidos na reação, tipo de RAM notificada.

Para o tipo de RAM notificada foram realizadas as seguintes classificações: a) Causalidade b) Gravidade (UMC/WHO,2000; 2002).

3.2. Organização dos dados

Para a análise de dados, as variáveis obtidas através dos bancos de dados, foram organizadas de forma anual, no decorrer do período de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2012, em Planilha do Excel 2010.

3.3. Classificação dos dados

Os medicamentos foram classificados de acordo com o 1º nível (Sistema ou órgão onde o medicamento atua) do *Anatomic Therapeutic Chemical* (ATC), desenvolvido pelo *Norwegian Medicinal Depot*, recomendado pelo *WHO-Drug Utilization Research Group* (WHO, 2002). Para as reações adversas, foi utilizado o *Adverse Reaction Terminology* (ART), que é utilizada no Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1995; 2002).

A classificação utilizada foi a de causalidade e severidade das notificações de reações adversas a Medicamentos analisadas e classificadas, seguindo as definições padronizadas pela Organização Mundial da Saúde como: “*definida, provável, possível, condicional e não-relacionada*, para causalidade e, *leve, moderada, grave e fatal* para a gravidade” (UMC/OMS, 2000; OMS, 2002).

3.4. Aspectos éticos

O Estudo foi submetido ao Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e recebeu autorização da Gerência de Risco Sanitário Hospitalar (GRSH) desta instituição para a exploração de dados, segundo o parecer do CEP HUWC/UFC nº 16388513.8.0000.5045.

3.5. Análise Estatística

Os bancos de dados utilizados foram introduzidos no Programa Epi-Info, sendo utilizados os comandos para análise das variáveis (SELECT) e cálculo de frequências (FREQ). No caso das análises das notificações de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) foram consideradas as frequências absolutas e relativas, como também as porcentagens de cada variável analisada.

4. RESULTADOS

Durante o período analisado para o estudo (Janeiro de 2011 a Dezembro de 2012), a Gerência de Risco Sanitário Hospitalar do HUWC registrou 173 notificações de suspeita de RAM. Destas, 63 foram registradas no ano de 2011 e 110 no ano de 2012 (TABELA 1).

TABELA 1 – Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).

Notificação de RAM	Número de Fichas de RAM	%
Ano 2011	63	36,41
Ano 2012	110	63,59
Total	173	100

Fonte: Dados obtidos no estudo.

Quanto aos meses em que as Fichas de Notificação de RAM foram enviadas para a GRSH-HUWC, temos no ano de 2011 destaque para os meses de Maio (11 notificações) e Agosto (13 notificações). No ano de 2012, os meses de Agosto (19 notificações) e Outubro (17 notificações) foram o de maior expressão (TABELA 2).

TABELA 2 – Distribuição mensal das fichas de notificação de RAM recebidas pela GRSH-HUWC de Jan/2011 a Dez/2012.

Mês	2011	2012
Janeiro	06	06
Fevereiro	03	05
Março	06	07
Abril	03	10
Maio	11	05
Junho	04	09
Julho	06	11
Agosto	13	19
Setembro	01	09
Outubro	03	17
Novembro	02	07
Dezembro	05	05
Total	63	110

Fonte: Dados obtidos no estudo.

Com relação a análises das Notificações de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) distribuídas por sexo, observou-se maior prevalência entre o sexo Feminino (53,76%) do que entre o masculino (46,24%), conforme tabela 3.

TABELA 3 – Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos por sexo (GRSH-HUWC, Jan/2011 a Dez/2012).

SEXO	N	%
FEMININO	93	53,76
MASCULINO	80	46,24
TOTAL	173	100

Fonte: Dados obtidos no estudo.

Quanto à faixa etária, a mais frequentemente acometida por RAM foi a de 19 a 64 anos (68,20%), seguida da faixa etária 65 anos ou mais (16,18%), como descrito na Tabela 4. A média de idade dos pacientes foi de 43,21 anos ($\pm 19,31$).

TABELA 4 - Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamentos por faixa etária (GRSH-HUWC, Jan/2011 a Dez/2012).

FAIXA ETÁRIA (em anos)	N	%
01-12	11	6,35
13-18	4	2,31
19-64	118	68,20
>65	28	16,18
Desconhecido	12	6,93
Total	173	100

Fonte: Dados obtidos no estudo.

Observou-se que a maioria das fichas de Notificação de RAM foram enviadas em forma de Notificação Espontânea à Gerência de Risco Sanitário Hospitalar do HUWC (90,17%). Em sua maioria, as fichas de RAM foram notificadas pelos profissionais Farmacêuticos (58,38%), seguidos dos profissionais Enfermeiros (19,08%), Médicos (8,67%), como também notificações de forma anônima (13,29%), como podemos observar nas Tabelas 5 e 6.

TABELA 5 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos, por tipo de notificação (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).

TIPO DE NOTIFICAÇÃO	N	%
Notificação espontânea	156	90,17
Busca ativa	17	9,83
Total	173	100

Fonte: Dados obtidos no estudo.

TABELA 6 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos, por tipo de Notificador (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).

TIPO DE NOTIFICADOR	N	%
Farmacêutico	101	58,38
Enfermeiro	33	19,08
Médico	15	8,67
Anônimo	23	13,29
Outros*	1	0,58
Total	173	100

Fonte: Dados obtidos no estudo. * Outros: Acadêmicos de graduação.

Quanto à origem da notificação dentro da Instituição (Hospital Universitário Walter Cantídio), diversos setores colaboram com o envio de notificações de RAM. Dentre eles estão: Quimioterapia (32,37%), Hematologia (15,61%), Transplante (14,45%), UTI (12,14%), Clínica Médica 2 (8,09%), Radiologia (1,73%), Pediatria (5,20%) e Pulsoterapia (2,89%), e como detalhado na Tabela 7.

TABELA 7– Setor Hospitalar de origem da Notificação de RAM (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).

Setor de origem da Notificação de RAM	N	%
Quimioterapia	56	32,37
Hematologia	27	15,61
Transplante	25	14,45
UTI	21	12,14
Clinica Médica II	14	8,09
Pediatria	9	5,20
Pulsoterapia	5	2,89
Radiologia	3	1,73
Outros*	13	7,52
Total	173	100

Fonte: Dados obtidos no estudo. *Outros: Dermatologia, Isolamento, Sala de Recuperação, Clínica Cirúrgica, Hemodinâmica, Hemodiálise.

No total, 222 medicamentos apresentaram-se envolvidos nas 173 Fichas de RAM. A média foi de 1,28 medicamentos envolvidos por notificação, com desvio padrão de $\pm 0,83$.

Os dados relacionados ao Grupo Terapêutico (GT) foram analisados de acordo com o 1 nível do *Anatomic Therapeutic Chemical* (ATC) e sua relação com as reações adversas a medicamentos notificadas. Um total de 10 grupos terapêuticos estavam envolvidos nas suspeitas de RAM. O grupo terapêutico mais notificado foi o de Agentes antineoplásicos e imunomoduladores (GT L), (44,14%); seguido de Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (GT J), (21,62%), Sistema Nervoso (GT N), (10,81%), Aparelho digestivo e metabolismo (GT A), (13,06%), dentre outros que estão descritos na Tabela 8.

TABELA 8 – Distribuição dos medicamentos envolvidos nas notificações de Reação Adversa a Medicamentos de acordo com o Grupo Terapêutico – 1 Nível ATC (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).

CLASSIFICAÇÃO ATC	N	%
1º NÍVEL		
L – Agentes antineoplásicos e imunossupressores	98	44,14
J – Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	48	21,62
N – Sistema Nervoso	24	10,81
A - Aparelho digestivo e metabolismo	29	13,06
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos	5	2,25
V – Vários	9	4,05
C – Aparelho cardiovascular	6	2,72
S - Órgãos dos sentidos	1	0,45
D – Medicamentos dermatológicos	1	0,45
H – Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas	1	0,45
Total	222	100

Fonte: Dados obtidos no estudo.

Observou-se que os medicamentos mais envolvidos com as notificações de RAM foram a Vancomicina (12,61%), Tazocin (10,36%), seguido de outros medicamentos, conforme relatado na Tabela 9.

TABELA 9 – Distribuição dos medicamentos com maior número de notificações de RAM enviadas para a GRSH-HUWC de Jan/2011 a Dez/2012.

FÁRMACO	N	%
INFLIXIMABE	12	5,40
PIPERACILINA/TAZOBACTAN	11	4,95
NILOTINIBE	10	4,50
VANCOMICINA	09	4,05
OUTROS*	180	81,1
TOTAL	222	100

Fonte: Dados obtidos no estudo. *Outros: Demais medicamentos notificados com uma frequência menor que 15 notificações nos anos de 2011 e 2012.

Foram enumeradas as reações adversas notificadas, de forma a quantificá-las no período estudado. Foi levado em consideração que uma Ficha de Notificação pode apresentar uma ou mais reações notificadas. Desta forma, foram descritas 294 reações adversas nas 173 fichas encaminhadas ao setor de Farmacovigilância da GRSH/HUWC, resultando em 1,69 reações descritas por ficha de notificação, com desvio padrão de $\pm 1,001$.

Dentre os medicamentos notificados, foi analisada a descrição em bula da(s) reação(s) notificada(s), onde foi observado que 99,32% (n=292) das reações apresentavam uma ou mais descrições da reação adversa em bula, e 0,68% (n=2) não apresentavam nenhuma descrição da reação adversa em bula.

Em relação aos tipos de reações adversas notificadas, foram observadas 294 reações apresentadas nas 173 fichas analisadas, onde destas as reações do tipo manifestações cutâneas (40,82%) apresentaram maior frequência, seguidas de Distúrbios do Estado Geral (28,57%), Distúrbios das Plaquetas, Sangue e Coagulação (10,54%), conforme Tabela 10.

TABELA 10- Distribuição das Notificações de Reação Adversa a Medicamento por sistema/órgão afetado (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).

SISTEMA/ÓRGÃO AFETADO	N	%
Afecções da pele e distúrbios cutâneos	120	40,82
Distúrbios do Estado Geral	84	28,57
Distúrbios das Plaquetas, Sangue e Coagulação	31	10,54
Distúrbios do Sistema Respiratório	25	8,50
Distúrbios Cardiovasculares	16	5,44
Distúrbios do Sistema Gastrointestinal	09	3,06
Distúrbios dos Sistemas Nervoso Central e Periférico	06	2,04
Outros*	03	1,02
Total	294	100

Fonte: Dados obtidos no estudo. Outros*: Foram considerados os sistemas/órgãos afetados com percentual de notificações de Reação Adversa a Medicamentos <1%.

No que se refere à relação de causalidade entre os medicamentos e o surgimento da RAM notificada (294 reações notificadas em 173 fichas), temos os seguintes resultados: a) Definida (14,29%); b) Provável (32,31%); c) Possível (41,50%); d) Condicional (11,22%); e) Não-relacionada (0,68%), de acordo com a Tabela 11.

TABELA 11 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento quanto à causalidade (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).

CAUSALIDADE	N	%
Definida	42	14,29
Provável	95	32,31
Possível	122	41,50
Condicional	33	11,22
Não relacionada	2	0,68
TOTAL	294	100

Fonte: Dados obtidos no estudo.

No que refere à gravidade da RAM notificada, temos os seguintes dados: a) Leve (16,32%); b) Moderada (69,74%); c) Grave (12,92%); d) Fatal (0,34%), conforme tabela 12.

TABELA 12 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento quanto à gravidade (GRSH-HUWC Jan/2011 a Dez/2012).

GRAVIDADE	N	%
Leve	48	16,32
Moderada	205	69,74
Grave	38	12,92
Fatal	1	0,34
Sem classificação*	2	0,68
Total	294	100

Fonte: Dados obtidos no estudo. *As reações sem classificação referem-se às reações que foram classificadas quanto à gravidade (Não relacionadas).

5. DISCUSSÃO

Durante os dois anos analisados na pesquisa, a Gerência de Risco Sanitário Hospitalar do HUWC recebeu 173 fichas de notificação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamentos. Devemos destacar este número como importante, pois através desta quantidade de informações enviadas para análise e estudo, foi possível observar o panorama em que a Farmacovigilância Hospitalar faz parte, podendo identificar os principais problemas relacionados ao uso de medicamentos dentro da Instituição analisada.

As notificações que foram estudadas apresentaram muitas variáveis que foram extensamente analisadas, de forma a montar um banco de dados bastante interessante sobre como elas foram preenchidas, suas informações relevantes, como também as possíveis falhas deste sistema de notificação.

Em relação ao ano de análise das fichas de notificação (2011 e 2012), podemos observar uma importante variação entre o número de fichas notificadas (2011 – 63 Fichas e 2012 – 110 Fichas). Vários fatores podem ter influenciado nesse resultado, como por exemplo: a) Falta de comunicação com os profissionais (principalmente médicos e enfermeiros) no ano de 2011; b) Falta de divulgação e informação do Setor de Gerência de Risco; c) Falta de estímulo por parte dos profissionais da Instituição de realizar a notificação, seja por medo de alguma responsabilidade gerada ou por acharem que não vale a pena o envio destas informações; d) Falta de feedback constante, rápido e conclusivo; e) Número reduzido de profissionais/estudantes envolvidos no processo de notificação, análise e retorno para o profissional notificador.

Outro fator que pode ser levado em consideração é o constante fluxo de profissionais e estudantes de várias categorias (acadêmicos, pós-graduandos, residentes, etc) dentro da Instituição. Com este fluxo de pessoas, as informações são repassadas e posteriormente levadas para outras instituições, sendo necessários novos procedimentos de ensino e divulgação do que consiste um Hospital Sentinela e quais são as atribuições que cada profissional inserido dentro da rotina hospitalar pode exercer para contribuir com o fluxo de informações referentes ao uso de medicamentos e suas consequências.

Em relação aos meses de cada ano analisado, é observado que ocorrem variações de acordo com o período do ano, sendo os menores índices encontrados nos meses de início do ano (Janeiro, Fevereiro e Março), como também nos meses de final de ano (Novembro e Dezembro), justamente por serem meses de muitos períodos de férias e feriados, como também de entrada e saída de novos profissionais e estudantes dentro da Instituição. Nos meses de Abril até Outubro, temos os índices maiores, pois geralmente são os profissionais que já estão inseridos na rotina clínica e que já tomaram conhecimento do setor de Farmacovigilância e da importância do envio destas informações para a Gerência de Risco Sanitário Hospitalar.

Em relação ao sexo dos pacientes que foram notificados, podemos observar que ficou distribuído com Feminino (53,76%) e Masculino (46,24%). O fato de a maioria dos pacientes acometidos de casos de RAM serem mulheres é mencionado em diversos estudos, como o de Zubioli (2001) e Gomes e Reis (2003), em que a maioria dos casos de RAM analisados acometeram pacientes do sexo feminino.

Segundo Gomes e Reis (2003), os indivíduos propensos às RAM's são divididos em vários grupos, dentre eles o de gênero, destacando-se muitas vezes as mulheres, que são mais suscetíveis às RAM's, geralmente associadas à variação hormonal, e maior concentração de tecido adiposo, influenciando assim na Farmacodinâmica e Farmacocinética dos medicamentos. De acordo com Lee e Thomas (2003), também tem sido relatado que mulheres apresentam maior risco de hospitalização devido a RAM que homens. Fatores predisponentes como o uso de anticoncepcionais orais por muitos anos, alterações hormonais, também podem influenciar o aparecimento de RAM.

No que se refere à idade, a faixa etária mais acometida foi a de Adultos (19 a 64 anos, com 68,20%), que difere da maioria dos resultados encontrados na literatura científica, que seria de maior prevalência de RAM em pacientes idosos, por enquadrarem-se nos extremos de idade, como também por serem geralmente pacientes que fazem uso de muitos medicamentos de forma simultânea, de acordo com Hopf e Williams (2008) e Wu *et al.* (2010).

O fato de a maioria dos casos de RAM relatados ser de acometimento de pacientes adultos, pode ter influencia da maioria dos pacientes que são internados no hospital, onde temos que a faixa etária de 19 a 64 corresponde à grande maioria de atendimentos, consultas e internações que são realizadas na Instituição. Desta forma, são também pacientes que muitas vezes podem fazer uso de outros medicamentos concomitantemente, como também outras substâncias, como o consumo de álcool, cigarro e outros tipos de drogas, que podem interferir na dinâmica/cinética dos medicamentos.

No que se refere ao tipo de notificação, temos a notificação espontânea com 90,17% de prevalência em relação à busca ativa, com 9,83%. Estes valores exprimem o modo de agir da Gerência de Risco Sanitário Hospitalar do HUWC, que valoriza a notificação espontânea em relação à busca ativa, pois através da notificação espontânea, os profissionais da instituição sentem-se com maior papel dentro do envio das informações, pois caso houvesse apenas busca ativa, possivelmente os profissionais poderiam sentir que não precisam ou não influenciam na demanda de informações. Desta forma, é feito um constante treinamento e ensino para que os profissionais possam, por si só, desenvolverem a consciência do seu papel dentro da Farmacovigilância da Instituição.

Em relação ao tipo de profissional notificador, temos o Farmacêutico como maior notificador, com 58,38%, seguido do Enfermeiro, com 19,08%, Médico com 8,67%, acadêmicos de graduação com 0,58%. Algumas notificações foram enviadas de forma anônima com 13,29%. O Farmacêutico representa a grande porcentagem, pois de acordo com o estudo de Grootheest *et al.* (2003), os farmacêuticos exercem um importante papel da notificação de reações adversas a medicamentos, pois em vários países, especialmente nos países que tenham participado na Monitorização de Medicamentos da OMS, o número de informativos de farmacêuticos é substancial e os relatórios são geralmente altamente valorizados.

De acordo com o estudo de Karuppanan (2012), os Farmacêuticos geralmente observam reações do tipo dermatológicas, acometimentos do Sistema Nervoso Central, como também reações do tipo gastrointestinal, onde também é relatado neste estudo que 81,44% dos Farmacêuticos, ao identificarem uma possível reação adversa a medicamentos, relatam através de notificação para os devidos centros de Farmacovigilância, e 83,78% destes fazem

orientações e explicações aos pacientes sobre a possível reação adversa que os mesmos apresentaram.

Porém, nos resultados referentes aos tipos de profissionais notificadores, temos que a participação de Médicos e Enfermeiros é consideravelmente baixa em relação à de Farmacêuticos. Vários fatores podem ser atribuídos à esta diferença de notificações dentro das categorias profissionais: a) Falta de interesse por parte das outras categorias profissionais; b) Falta de feedback satisfatório por parte da Gerência de Risco para estes profissionais; c) Falta de conhecimento teórico-prático para identificação de uma reação adversa a medicamentos; d) Delegação do papel de Farmacovigilância apenas para os profissionais farmacêuticos, ausentando-se assim deste papel;

Um estudo efetuado por Vaz (2009) em Portugal, analisou estratégias de combate à sub-notificação de reações adversas por parte de várias categorias profissionais, onde intervenções educativas, efetuadas através de *workshop* ou de entrevistas telefônicas, aumentaram significativamente a quantidade e a qualidade (relevância) das notificações espontâneas de RAM por parte dos farmacêuticos da região Norte de Portugal.

As Notificações enviadas de forma anônima, podem sugerir um possível receio por parte dos profissionais que a enviaram, seja por medo de algum tipo de punição, em casos que a RAM tenha se desenvolvido através de um erro de prescrição ou de administração do medicamento, ou de uma não observação do prontuário do paciente em que estão muitas vezes relatadas informações de alergia e hipersensibilidade à alguns medicamentos. Desta forma, é preciso trabalhar essas áreas externas ao farmacêutico, de forma a aumentar os números de outras categorias profissionais notificadoras.

Um outro fator que poderia explicar essa baixa notificação por parte de outros profissionais, como também as notificações anônimas, seria uma cobertura deficiente por parte da Gerência de Risco Sanitário Hospitalar do HUWC de estar frequentemente promovendo cursos, palestras e orientações em serviço, visto como foi relatado anteriormente, o fluxo de profissionais dentro da instituição está sempre mudando, gerando assim uma necessidade por parte da GRSH de estar sempre ativa nas suas orientações aos profissionais.

De acordo com Arrais e Coelho (1999), os Hospitais constituem um local privilegiado para a identificação e acompanhamento de reações adversas a medicamentos, já que esses eventos correspondem com uma frequência de 10 a 20% de acometimento em pacientes internados.

No Hospital Universitário Walter Cantídio, diversos setores foram origem de notificações, principalmente Quimioterapia (32,37%), Hematologia (15,61%), Transplante (14,45%), UTI (12,14%), Clínica Médica II (8,09%), Pediatria (5,20%), Pulsoterapia (2,89%), Radiologia (1,73%) e Outros (7,52%). O setor de Quimioterapia e Hematologia lideram as notificações, pois os pacientes que são atendidos nestes dois setores são pacientes quase sempre com patologias de origem oncológica, que fazem uso de medicamentos de alto custo e de grandes probabilidades de ocasionarem reações adversas a medicamentos.

Podemos analisar esses resultados, relacionando com o fato de estes setores do hospital (Quimioterapia/Hematologia, Transplante e UTI) receberem alunos de residência em Farmácia, fato este que pode estar estreitamente relacionado com o número de notificações de suspeitas de RAM enviadas para a GRSH/HUWC.

Os medicamentos da classe dos anticorpos monoclonais, como no caso do Infliximabe, Rituximabe, causam grandes chances de reações adversas do tipo cutânea, como descrito nos trabalhos de Busam *et al.* (2001) e Walon *et al.* (2003). Segundo Barbosa *et al.* (2008), de 58 pacientes, 25 (43,1%) apresentaram efeitos adversos durante a infusão e, em 17 (29,3%), o medicamento foi suspenso. Os efeitos adversos variaram de reações leves a choque anafilático.

A maioria dos medicamentos utilizados no setor de Quimioterapia e Hematologia, são fortes candidatos a causarem reações adversas, pois seus efeitos adversos são extensamente descritos em bula, sendo usual o costume da administração de antieméticos e antialérgicos aos pacientes, antes da infusão do quimioterápico, o que pode muitas vezes mascarar as reações adversas que podem surgir, porém para muitos pacientes é um procedimento muito importante na adesão ao tratamento.

No ambulatório de Transplante, onde os pacientes em tratamento são quase sempre imunodeprimidos, devido aos tratamentos de preparo para transplante, como também os medicamentos utilizados para diminuir a resposta imunológica e evitar a rejeição dos novos órgãos, muitas reações são relatadas, pois os esquemas terapêuticos, principalmente os anticorpos vinculados a globulina antimocitária, por serem estranhos ao organismo, desencadeiam resposta imune, como foi relatado no estudo feito por Range et al. (2007) em que foram descritos vários tipos de reações adversas, como rash, náuseas, vômito, e alterações metabólicas e hematológicas, indo de acordo com os achados neste presente estudo, onde no setor de Transplante foram relatados rash, prurido, alterações hematológicas, e flebites.

Na UTI do HUWC, foram realizadas notificações de rash, prurido, síndromes dermatológicas, hipotensão, e alterações hematológicas. A caracterização de uma reação adversa em um paciente internado em UTI é de difícil diagnóstico, visto que são pacientes bastante imunodeprimidos devido às suas patologias de base, como também é difícil a avaliação farmacêutica da causa de reação adversa, visto que são pacientes que fazem uso de muitos medicamentos, tornando complicada a avaliação de causalidade da reação adversa.

Os outros setores de menor porcentagem de notificação não necessariamente implicam que os pacientes destes setores apresentem menos reações adversas; Talvez o olhar clínico dos profissionais para identificar uma reação adversa nestes setores não esteja tão preparado em relação a setores que geralmente atendem pacientes com condições de saúde geralmente mais graves, como é o caso da quimioterapia/hematologia/transplante e UTI. Porém, estes setores ambulatoriais podem e devem ser fonte de notificações, pois são pacientes acometidos de patologias diversas (dermatologia, psiquiatria, reumatologia, e demais áreas) que atendem uma demanda populacional bastante considerável.

O maior número de notificações de RAM foi referente ao grupo terapêutico de Agentes Antineoplásicos e Imunomoduladores (44,14%) de acordo com o estudo de Noblat *et al.* (2011), que relata reações adversas a Antineoplásicos acometendo 40,4% do número de RAMs, seguido de Agentes Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico com 7,8%, sendo 21,62% no presente estudo. Park et al. (2008), Khan (2010) e Thong (2011), relatam que o uso de antimicrobianos em instituições hospitalares está diretamente relacionado com o aparecimento de RAMs em pacientes acompanhados. Carmargo *et al.* (2006), encontraram

dados onde agentes anti-infecciosos foram relacionados com 18,1% das suspeitas de RAM, seguido de agentes atuantes no sistema nervoso central, com 14,4%. No presente estudo, temos os antineoplásicos em primeiro lugar, visto que o HUWC é uma instituição que atende pacientes com a demanda de Quimioterapia/Hematologia.

Estudo prospectivo observacional feito por Pourseyed *et al.*(2009) durante, aproximadamente, quatro meses na clínica médica de um hospital de ensino do Irã, revelou que as manifestações clínicas de RAM mais comuns foram desordens do trato gastrointestinal (44,3%), desordens psiquiátricas (11,4%), desordens da pele e apêndices (11,4%), bem como desordens cardiovasculares (8,6%), diferindo dos dados encontrados neste estudo.

Em relação ao número de medicamentos envolvidos por suspeita de RAM, em um total de 222 medicamentos envolvidos nas 173 Fichas de RAM, a média foi de 1,28 medicamentos envolvidos por notificação. Este dado difere do relatado por Camargo *et al.* (2006), que relatou uma média de 2,2 medicamentos por notificação de suspeita de RAM.

No que refere aos medicamentos mais notificados, temos Infliximabe e Nilotinibe somando um percentual de 9,9%, representando a classe dos antineoplásicos, seguidos de Piperacilina/Tazobactam e Vancomicina, resultando juntos em 9%, representando a classe dos antimicrobianos. O alto numero de notificações de Vancomicina e Piperacilina/Tazobactam reflete o seu extenso uso dentro da instituição, principalmente em pacientes que estão na UTI e em outros setores de cuidados mais intensivos.

Em uma observação rápida das prescrições enviadas pelos profissionais médicos para a Farmácia Central, para que haja a distribuição e envio para as unidades, podemos claramente observar a forte presença destes dois medicamentos. A vancomicina apresenta outro agravante, que refere-se ao não cumprimento do tempo de infusão maior que 1 hora, devido ao risco de desenvolvimento da Síndrome do Homem Vermelho, como bem descrito por Wallace *et al.* (1991).

Infliximabe e Nilotinibe representando a classe de Antineoplásicos, que como descrito no estudo de Noblat et al. (2011) representam um grande percentual dentro das reações adversas a medicamentos, exercendo um grande papel nos percentuais de notificação de RAM.

Foram descritas 294 reações adversas nas 173 fichas encaminhadas ao setor de Farmacovigilância, resultando em 1,69 reações descritas por ficha de notificação. Este fato deve-se ao hábito dos profissionais notificadores relatarem uma ou mais reações adversas em uma mesma ficha de notificação, ao contrário de separar uma ficha para cada suspeita de reação adversa a medicamentos. Desta forma, uma mesma ficha pode apresentar várias reações para um medicamento suspeito, ou várias reações para vários medicamentos dos quais o paciente fazia uso concomitantemente.

Dentre os medicamentos notificados, foi analisada a descrição em bula da(s) reação(s) notificada(s), resultando em 99,32% dos medicamentos apresentando uma ou mais reações notificadas descritas em bula e 0,68% não apresentando nenhuma reação(s) notificada descrita em bula. Estes valores correspondem à pesquisa bibliográfica feita em periódicos, bulas, artigos científicos e bancos de dados virtuais sobre reações adversas a medicamentos que são conhecidas e descritas. Desta forma, a grande maioria dos medicamentos apresentou pelo menos uma causalidade comprovada ao ser feita a consulta literária da relação entre o uso do medicamento e o surgimento da reação adversa. De acordo com Routledge *et al.* (2003), acredita-se que certas classes de medicamentos são mais propensas a causar reações, pois são bastante descritos na literatura (Ex: Antimicrobianos, Antineoplásicos, Agentes cardiovasculares).

Foram observadas 294 reações, onde destas as reações do tipo manifestações cutâneas (40,82%) apresentaram a maior percentagem, de acordo com os estudos de Ensina *et al.* (2010) e Thong (2011), onde as reações cutâneas são as de maior expressão.

O percentual para classificação das RAM quanto à causalidade foi em sua maior parte como *Possível* (41,50%), *Provável* (32,31%) *Definida* (14,29%), *Condicional* (11,22%) e *Não-relacionadas* (0,68%), que pode ser comparável aos estudos de Francelino (2007), onde relatou as causalidades de RAM de forma *Possível* (31,2%), *Provável* (44,1%), *Definida*

(13,3), *Condicional* (6,4%) e *Não-relacionada* (4,7%), foi possível observar uma semelhança com os dados da GRSH-HUWC, pois as reações do tipo Possível e Provável são as de maior frequência, assim como as do tipo Definidas apresentaram valores bem semelhantes e as do tipo Não relacionadas apresentaram os menores valores.

A classificação referente à gravidade das RAM foram analisadas da seguinte forma: Moderada (69,74%), Leve (16,32%), Grave (12,92%), Fatal (0,34%). Comparando também com os dados de Francelino (2007), onde foram relatadas as seguintes frequências: Moderada (52,2%), Leve (32%), Grave (4,4%), Fatal (0,4%).

A reação do tipo Fatal que foi enviada para a GRSH-HUWC refere-se à um caso de Hepatite fulminante relacionada à utilização de Metotrexato. Paciente do sexo Masculino, 43 anos, foi transferido do Estado do Pará e foi acometido de Hepatite Aguda Fulminante, com suspeita de causas medicamentosas. Segundo relato da Ficha de Notificação “Paciente foi transferido do Hospital de Belém com quadro de hepatite fulminante, insuficiência renal aguda e Pancitopenia a esclarecer. Tem histórico relatado pela família de hipocondria, fazendo uso de diversos medicamentos, incluindo Antiinflamatórios, antialérgicos e antibióticos. A cerca de 15 dias passou a fazer uso de Metotrexato por quadro de Atralgia, prescrito por médico ainda em Belém. No dia 18/09 evoluiu com quadro de hemoptise, Pancitopenia, sendo internado em UTI e posteriormente transferido para esta unidade (HUWC)”.

Foi relatado que o medicamento (Metotrexato) estava sendo utilizado na dosagem de 15g, via oral, com início no dia 10/09/2012 e término no dia 18/09/2012. Paciente foi a óbito no dia 20/09/2012 após intubação e edema cerebral.

Como observado, o medicamento Metotrexato apresenta correlação com danos hepáticos já bem esclarecidos na literatura (bulas, revistas médicas, artigos) e o paciente já tinha histórico de auto-medicação, o que agrava mais ainda o seu quadro. Esse é um exemplo clássico de reação adversa Grave e Fatal. De acordo com a base de dados MICROMEDEX e MEDSCAPE, o Metotrexato apresenta como efeitos adversos danos hepáticos como cirrose (0.1%), Fibrose hepática (7%), Hepatite, Hepatotoxicidade e Falência Hepática em uma frequência de 1-10%.

Segundo estudos de Weinstein et al. (1973) em uma população de estudo de 550 pacientes, foram feitas 742 biópsias do fígado juntamente com dados clínicos e laboratoriais em que foram confirmados danos hepáticos em várias escalas em função da utilização de metotrexato. Em estudos mais recentes de Ferrajolo et al. (2010) onde foi relatado que lesões hepáticas induzidas por fármacos são raramente relatadas (apenas 1% do total) como uma suspeita de evento adverso relacionado a medicamentos em crianças e adolescentes. Medicamentos que foram mais freqüentemente relatadas como causa suspeita e foram associados a lesões hepáticas: paracetamol, ácido valpróico, carbamazepina, metotrexato, minociclina, zidovudina, pemoline, ceftriaxona, bosentano, ciclosporina, atomoxetina, olanzapina basiliximab, eritromicina e voriconazol.

Este foi o único caso de RAM do tipo Fatal, porém podemos sugerir que muitos outros casos podem ocorrer dentro da Instituição, porém não são relatados ou notificados.

Cabe à Gerência de Risco Sanitário Hospitalar do HUWC retornar aos seus notificadores um feedback satisfatório os casos já notificados para que outros possam ser enviados e catalogados no centro de estudo de Farmacovigilância da GRSH/HUWC.

6. CONCLUSÕES

A Gerência de Risco Sanitário Hospitalar do HUWC é órgão importante para o monitoramento de eventos adversos dos mais diversos tipos dentro da Instituição. O setor de Farmacovigilância atua de forma a analisar, estudar e notificar para a ANVISA todos os casos de Suspeita de Reação Adversa a Medicamentos.

Houve diferença significativa entre os anos de 2011 e 2012 no número de notificações, com um aumento de 74% no número de notificações de um ano para outro, reportando a importância da divulgação constante dos trabalhos da Farmacovigilância da GRSH/HUWC. Os 3 primeiros meses e os 2 últimos de cada ano foram os de menor frequência absoluta e relativa, fato que pode ser associado ao período de férias, feriados, entrada e saída de profissionais da Instituição HUWC.

A Notificação espontânea continua sendo a maior vertente de trabalho da GRSH/HUWC, fato este que corresponde à mais de 90% das notificações analisadas para este trabalho. Foi observado uma maior participação de Farmacêuticos relatando reações adversas, baixo índice relativo de participação das categorias médicos e enfermeiros, e nenhum índice das demais categorias profissionais (Fisioterapeutas, Dentistas, Nutricionistas).

É preciso implantar nova rede de comunicação entre o setor de Farmacovigilância e as categorias profissionais pouco participativas, para que haja uma maior integração entre os profissionais e a Vigilância de Reações Adversas a Medicamentos. Os setores de maior envio de Fichas de Notificação foram os de Quimioterapia, Hematologia e Transplante, possivelmente por serem setores que assistem pacientes que fazem utilização de medicamentos que apresentam grande probabilidade de apresentar eventos adversos e por contarem com a presença de farmacêuticos residentes, que notificam um grande número de suspeitas de RAM para a GRSH/HUWC.

O sexo feminino foi mais acometido em suspeitas de RAM. Este valor concorda com a maioria dos estudos vistos, que relatam pacientes do sexo feminino como significativamente mais susceptíveis a sofrer RAM. A faixa etária mais acometida foi a de adultos (19-64 anos), com menor frequência os pacientes idosos e pediátricos.

Os medicamentos mais envolvidos em notificações de RAM foram os da classe de anti-infecciosos de uso sistêmico e os de antineoplásicos. As reações que apresentam maior frequência de notificação foram as manifestações do tipo cutâneas.

De acordo com a classificação de causalidade, as reações do tipo *Possível*, foram a de maior frequência, onde o envolvimento de mais de um medicamento foi estudado. Seguidas das reações do tipo *Provável*, em que um medicamento foi mais diretamente envolvido na suspeita de RAM. As *Definidas*, onde o envolvimento de um medicamento, com posterior reexposição foi bem relatado. As do tipo *Condicional* e *Não-relacionadas* apresentaram baixa frequência e são as que os medicamentos suspeitos tem pouca relação com a RAM notificada.

Em relação à gravidade, as reações do tipo *Moderada* apresentaram maior expressão, seguida das do tipo *Leve*, posteriormente as do tipo *Grave*, com um caso relatado do tipo *Fatal*.

Quanto aos medicamentos envolvidos, Vancomicina e Tazocin, seguidos de Infliximabe, Nilotinibe e Ciclofosfamida confirmam as classes mais envolvidas nas RAMs notificadas (Anti-infecciosos e Antineoplásicos). O medicamento envolvido na reação do tipo *Fatal* foi aquele cujo conhecimento clínico de envolvimento com Hepatotoxicidades já é bastante conhecido (Metotrexato).

A GRSH/HUWC atua principalmente nos setores de Hemovigilância, Tecnovigilância, Farmacovigilância e, em um futuro próximo, atuar de forma mais completa em todos os eventos adversos que podem acometer o paciente durante a sua permanência dentro da Instituição, no âmbito do Projeto Segurança do Paciente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A Participação das Vigilância Sanitárias Estaduais e Municipais na Notificação Voluntária de Eventos Adversos Relacionados a Medicamentos. 2011 Disponível em: http://www.Anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/poster_milena_participa%2C_o_curvas.pdf. Acesso em: 20 mai. 2013.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Hospitais Sentinelas – Histórico. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinela/historico.htm>>. Acesso em 02 mar. 2008e. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na Internet]. Vigipós/ Farmacovigilância/ Centros de Farmacovigilância. [acesso em 14 mai 2013].

AAGAARDA, L, SOENDERGAARDA, B, ANDERSEN, E, KAMPMANN, J.P.; HANSEN, E.H. Creating knowledge about adverse drug reactions: A critical analysis of the Danish reporting system from 1968 to 2005. **Soc Sci Med.** Sep 2007; 65 (6): 1296–1309.

ARRAIS, P.S.D.; COELHO, H.L.L. Desenvolvimento da farmacoepidemiologia no Brasil: I Seminário Brasileiro de Farmacoepidemiologia. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.15, n.1, p. 204-206, jan/mar, 1999.

BARBOSA, C. M. P. L. ; TERRERI, M. T. ; OLIVEIRA, S.K. ; RODRIGUES, M.C.F. ; BICA, B. ; SACHETTI, S. ; ROMANELLI, P ; LEN, C. A. ; HILARIO, M. O. E. . Efeitos adversos durante a infusão de infliximabe em crianças e adolescentes - estudo multicêntrico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, p. 278-281, 2008.

BARROS, J.A.C. A preocupação com os efeitos indesejáveis dos medicamentos. Importância dos sistemas de farmacovigilância. **Saúde Debate.** 1992; (36):76-80.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 08 de outubro de 2007. Brasília, DF: [s.n], 2007. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/legislacao/resolucao67_08_10_07.pdf> Acesso em: 2 mai. 2013.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Farmacovigilância. ANEXO III - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR) [Guia na internet]. Brasília; ago 2009. [Acesso em: 6/5/2010]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2760b880415701868bb29b249cb8e0e2/farmacovigilancia/3.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n 357, de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas práticas de Farmácia, DF. **Conselho Federal de Farmácia**, 2001.

BRASIL, Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CVS 17, de 20 de julho de 1989. Institui o Núcleo de Vigilância Farmacológica do CVS. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**. 21 jul 1989; Seção I. 99 (135).

BRASIL, Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Resolução nº 72, de 13 de abril de 1998. Institui o Programa Estadual de Redução das latrogenias. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**. 14 abr 1998; Seção I.

BRASIL, Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CVS 10, de 22 de novembro de 2000. Dispõe sobre o fluxo da ficha de notificação de Eventos adversos e dá outras providências. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**. 22 nov 2000.

BUSAM, K.J.; CAPODIECI, P.; MOTZER, R, KIEHN, T., PHELAN D., HALPERN, A.C. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. **Br J Dermatol** 2001;144:1169-76;

CAMARGO, A. L; FERREIRA, M.B.C; HEINECK, I; Adverse drugs reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v.62, p. 143-149, 2006.

COELHO, H.L.L.; ARRAIS, P.S.D.; FONTELES, M.M.; VALE, E.F.; SANTANA, G.S.; PORTELA, M. Farmacovigilância no Ceará. **Bol Soc Bras Vig Med**. 2004-2005; (44/45): 14-17.

DIAS, M.F.; SOUZA, N.R.; FIGUEIREDO, P.M.; LACERDA, E, CARVALHO, J.P., COSTA, A.A. A farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bol Soc Bras Vig Med**. 2004-2005; (44/45): 3-11.

EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **The Lancet** 2000; 356: 1255-1259.

ENSINA, L.F. A.M.; KOCH, T.; GUZMAN, E.; PAOLI, R.; NUNES, I.C. Drug hypersensitivity in students from São Paulo, Brazil. **Clinics**. 2010;65:1009-11

FRANCELINO, E.V. Centro de Farmacovigilância do Ceará: Análise do perfil de reação adversa a medicamento e queixa técnica [dissertação]. Fortaleza (CE): Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, **Universidade Federal do Ceará**; 2007.

FERRAJOLO, C.; ANNALISA, C., VERHAMME, K. M. C.; SCHUEMIE, M.; ROSSI, F.; SRTICKER, B. H.; STURKENBOOM, M. C. J. M.; Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 2010.

FILGUEIRAS, A.; TATO, F.; TAKKOUCHE, B.; GESTAL-OTERRO, J.J. An algorithm for the design of epidemiologic studies applied to drug surveillance. **Eur J Clin Pharmacol**. 1997; 51: 445-448.

GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M.; **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.

GROOTHEEST, K.V.; OLSSON, S.; COUPER, M.; BERG, L.J.V.D. Pharmacist's role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.**, v.13, p. 457-464, 2004.

HOPF, Y.W.M.; WILLIAMS, D. Adverse-drug-reaction related admissions to a hospital in Scotland. **Pharm World Sci.** 2008;30(6):854-62.

Junior, J.A.; Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos: parte I. **Anais Brasileiros de Dermatologia** (Impresso), v. 85, p. 425-437, 2010.

KHAN, D.A. S.R. Drug allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology.** 2010;125(2, Supplement 2):S126-S37.e1.

KARUPPANNAN, M.; Adverse drug events in Malaysia: medication-related admissions and pharmacists' experiences. **PhD thesis**, University of Nottingham, 2012.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA** 1998; 279: 1200-5.

LEE, A.; THOMAS, S.H.L. Adverse drug reactions. In: Walker R, Edwards C, eds. **Clinical Pharmacy and Therapeutics.** 3 ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2003. p.33-46.

MAGALHÃES, S.M.S.; CARVALHO, W.S. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Moreira AM, eds. **Ciências farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar.** São Paulo: Atheneu; 2001. p. 125-145.

MARIN, N.; LUIZA, V.L.; CASTRO, C.G.S., SANTOS, M. S. Assistência Farmacêutica para Gerentes Municipais. Rio de Janeiro: **OPAS/OMS**; 2003. p. 287-334.

MEYBOOM, R.H.B.; LINDQUIST, M.; EGBERTS, A.C.C. An A3C of drug regulated problems. **Drug Saf.**, v.22, n.6, p.415-423, 2000.

NUNES, A.M.C. **Conceitos básicos de Farmacovigilância.** In: CASTRO, C.G.S.O. (Coord.). Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 106-126, 2000.

NOBLAT, A. C. B. ; NOBLAT, BEISL L. A. C.; TOLEDO L. K.; SANTOS P.M; OLIVEIRA M.G.; TANARUJA G.M.; SPINOLA S.U.; MADUREIRA R. Prevalencia de Admissão Hospitalar por Reação Adversa a Medicamentos em Salvador, Bahia. **Revista da Associação Médica Brasileira** (1992. Impresso), v. 57, p. 42-45, 2011.

OMS, *Organizacion Mundial de la Salud. Perspectivas Políticas sobre medicamentos de la OMS. Promocion del uso racional de medicamentos: componentes centrales.* Ginebra: OMS, 2002.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância / **Organização Mundial da Saúde** – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2004.

PFALFFENBACH, G.; CARVALHO, M.; BERGSTEN, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v.48, n.3, p.237-241, 2002.

PARK C.S.K.T.; KIM S.L.; KIM J.Y.; YANG K.A.; BAE Y.J.; CHO Y.S.; MOON H.B. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. **Pharmacoepidemiology and drug safety**. 2008;

PROIETTI A.B.; CIOFFI J.G. Hemovigilância: verificação final da qualidade da transfusão? **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2008; 30(3): 173-6.

POURSEYED, S.; FATTAHI, F.; POURPAK, Z.; GHOLAMI, K.; SHARIAYPANAHI, S.S.; MOIN, A.; KAZEMNJAD, A.; MOIN, M. Adverse drug reaction in patients in Iranian department of internal medicine. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 18, p. 104-107, 2009.

RANG H.P.; DALE M.M.; RITTER J.M.; Flower RJ. **Farmacologia**. 7th. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.

ROUTLEDGE P.A.; O'MAHONY M.S.; WOODHOUSE K.W. Adverse drug reactions in elderly patients. **Br J Clin Pharmacol** 2003; 57:121-6.

ROUTLEDGE P.A.; 150 years of pharmacovigilance. **The Lancet**. Apr 1998; 351.

SANCHES Jr, J. A. ; BRANDT, H. R. C. ; MOURE, E. R. D. ; PEREIRA, G. L. S.; CRIADO, P. R.; Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos: parte I. **Anais Brasileiros de Dermatologia** (Impresso), v. 85, p. 425-437, 2010.

STEPHENS M.D.B. **Detection of New Adverse Drug Reactions**. MacMillan Publishers, 1998, ISBN 0-333-693914.

SOUZA, N. R. Talidomina do Brasil: efetividade do controle e farmacovigilância. 2005. **Dissertação (Mestrado)** – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.

THONG. B.Y. T.T. Epidemiology and risk factors for drug allergy. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 2011;71(5):684-700.

WALKER, R.; EDWARDS C.; **Clinical Pharmacy and Therapeutics**. 3 ed. 2003 Churchill Livingstone.

WALON, L.; GILBEAU C.; LACHAPELLE J.M.; Acneiform eruptions induced by cetuximab. **Ann Dermatol Venerol** 2003; 130:443-6.

WALLACE, C.A.; BLEYER, W.A.; SHERRY, D.D.; SALONSON, K.L.; WEDGWOOD, R.J. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**. 1991 Jun;32(6):677-681

WEINSTEIN, J.; ROENIGK, H.; MAIBACH H.; COSMIDES. J.; HALPRIN, K. MILARD M.; ALMEYDA, J.; AUERBACH, R.; TOBIAS, H.; Psoriasis-Liver-Methotrexate Interactions. **Arch Dermatol**. 1973;108(1):36-42.

WHO, World Health Organization. **The Uppsala Monitoring Centre** [cited 2008 23 April 2008].

WHO, World Health Organization. **International drug monitoring: the role of the hospital. Report of a WHO meeting.** Geneva: WHO; 1969. p.1-24. (Technical Report Series, n.425)

WHO, World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre/(WHO/UMC), **Guide-lines for Setting up and Running a Pharmacovigilance Centre**; 2000.

WHO, World Health Organization (WHO) The importance of pharmacovigilance – safety monitoring of medicinal products. **Uppsala: Uppsala Monitoring Centre**; 2002.

WU, T.J.M.; BOTTLE A.; MOLOKHIA M.; AYLIN P.; BELL D.; MAJEED A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. **J R Soc Med.** 2010;103(6):239-50.

VAZ, F.I.C.P.R; Estratégias de combate à sub-notificação de reações adversas a medicamentos. **Dissertação de mestrado.** Faculdade de Medicina Universidade do Porto, Fevereiro de 2009.

ZUBIOLI, A.; **A farmácia clinica na farmácia comunitária.** Ethosfarma: Cidade Gráfica, Brasília, 2001.

ANEXO A

FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO
COMISSÃO DE RISCOS HOSPITALARES
SUB-COMISSÃO DE FARMACOVIGILÂNCIA

Notificação N°

NOTIVISA N°

NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO E DESVIO
DE QUALIDADE DE MEDICAMENTO

CONFIDENCIAL

1. Dados do paciente

DATA: / /

Nome ou iniciais do paciente:

HUWC () MEAC () Prontuário:

Unidade:

Leito:

Data de nascimento e/ou idade:

Peso (KG):

Sexo: F () M ()

História de alergia (), Se sim, qual alergia?

Gestante (), Idade Gestacional:

Nefropata () Hepatopata () Cardiopata ()

2. Reação adversa suspeita

Reação adversa	Início	Fim	Evolução

3. Descrição da reação adversa suspeita (incluindo dados laboratoriais relevantes,
motivo do uso do(s) medicamento(s) suspeito(s)):

4. Medicamento(s) Suspeitos de causar a reação adversa:

Nome comercial e/ou denominação genérica	Dose diária	Via de adm.	Início	Fim	Fabricante	Lote	Validade

ATUALIZADO EM 10/03/2010

5 Evolução relacionada à reação adversa	
5.1 Gravidade:	5.2 Conduta:
<input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Risco de morte <input type="checkbox"/> Anomalia congênita <input type="checkbox"/> Incapacidade persistente ou significativa <input type="checkbox"/> Necessitou de internação em consequência da reação adversa à reação <input type="checkbox"/> Efeito clinicamente importante <input type="checkbox"/> Efeito clinicamente pouco importante	<input type="checkbox"/> Suspendeu o medicamento <input type="checkbox"/> alterou a dose <input type="checkbox"/> alterou a posologia <input type="checkbox"/> alterou o tempo de infusão <input type="checkbox"/> alterou a diluição <input type="checkbox"/> Continuou com medicamento suspeito de causar a reação <input type="checkbox"/> Tratamento específico _____
6. Reexposição (re-introdução de(s) medicamento(s) após fim da meia-vida do(s) mesmo(s))	
<input type="checkbox"/> Sintomas reapareceram após a reexposição <input type="checkbox"/> Sintomas não reapareceram após a reexposição <input type="checkbox"/> Reintrodução não efetuada <input type="checkbox"/> Desconhecida	
7. Recuperação:	
<input type="checkbox"/> Paciente recuperado (remissão total dos sintomas) <input type="checkbox"/> Paciente em recuperação <input type="checkbox"/> Paciente não recuperado (permanecem os sintomas sem melhora do quadro clínico) <input type="checkbox"/> Desconhecida	

NOTIVISA Nº _____	NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE DESVIO DE QUALIDADE.	Notificação Nº _____
-------------------	--	----------------------

Nome comercial :	
Denominação genérica:	Fabricante:
Número do lote:	Reg. M.S.:
Data de fabricação: ____/____/____	Data de validade: ____/____/____
Forma de armazenamento: <input type="checkbox"/> Temperatura ambiente <input type="checkbox"/> Geladeira (2 a 8 °C) <input type="checkbox"/> Freezer (____ °C)	
Problema:	
<input type="checkbox"/> Falta do efeito esperado <input type="checkbox"/> Ausência de dados importantes na bula <input type="checkbox"/> Ausência de dados importantes no rótulo <input type="checkbox"/> Presença de corpo estranho <input type="checkbox"/> Outros (especificar) _____	<input type="checkbox"/> Mudança de coloração <input type="checkbox"/> Alteração no estado físico <input type="checkbox"/> Alteração no odor <input type="checkbox"/> Alteração no sabor
Relato do problema:	
_____ _____ _____ _____ _____ _____	

DADOS DO NOTIFICADOR (Confidencial)			
Nome:		NE	BA
Categoria profissional:	Telefone:	Carta Notif.	Cartão PTE
Sector notificador:		Data da notificação: ____/____/____	

Notas:

* Todos os profissionais de saúde podem notificar.

* As informações contidas neste formulário são totalmente confidenciais, não deixe de notificar por falta de algum dado

* Comunique à comissão de riscos hospitalares pelo ramal 8806.

* Legenda: NE = Notificação espontânea; BA = Busca ativa; Cartão PTE = Cartão entregue ao paciente; Carta Notif. = carta resposta para o notificador; Reg.M.S = Registro no Ministério da Saúde.

