

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**EUDIANA VALE FRANCELINO**

**Centro de Farmacovigilância do Ceará:  
Análise do perfil de Reação Adversa a Medicamento e Queixa Técnica**

Fortaleza  
2007

**EUDIANA VALE FRANCELINO**

**Centro de Farmacovigilância do Ceará:  
Análise do perfil de Reação Adversa a Medicamento e Queixa Técnica**

Trabalho apresentado para  
defesa de dissertação, visando  
obter o grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas, área de  
concentração em Farmácia Clínica.

**Orientador:** Prof. Dr.  
Paulo Sérgio Dourado Arrais.

Fortaleza  
2007

**EUDIANA VALE FRANCELINO**

**Centro de Farmacovigilância do Ceará:  
Análise do perfil de Reação Adversa a Medicamento e Queixa Técnica**

Dissertação submetida à  
Coordenação do Curso de  
Mestrado em Ciências  
Farmacêuticas – Área de  
Concentração em Farmácia  
Clínica, da Universidade Federal  
do Ceará, como requisito para  
obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>o</sup> Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais (orientador)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Marta Maria de França Fonteles  
Universidade Federal do Ceará – UFC

---

Prof<sup>o</sup> Dr. Luciano Lima Corrêa  
Universidade Federal do Ceará - UFC

À minha querida mãe, pelo carinho, amor, compreensão e total dedicação para meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu pai, pelo incentivo à minha independência durante os percursos da vida a serem enfrentados.

Aos meus avós, principalmente ao avô Raimundo Vale (*in memoriam*), pela garra, perseverança e por acreditar na minha capacidade.

Aos meus irmãos Eudes Filho, Mariana e Alana, pelo companheirismo e paciência em todas as horas.

Ao meu namorado Márcio, pelo apoio constante e incentivo para essa caminhada.

*Até então não havia percebido ou refletido para esse fato, mas é imensamente gratificante saber que, essa obra escrita de forma única e pessoal, servirá como um objeto de reflexão sobre os riscos advindos da terapia medicamentosa, sendo mais um aprendizado adquirido e um objetivo alcançado durante minha vida profissional.*

*Muito obrigada!*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, que tem contribuído para a existência da vida e paz espiritual, instrumentos indispensáveis para o desempenho de minhas atividades.

Ao Prof<sup>o</sup> Paulo Arrais, orientador, pela sugestão do tema e pela experiência e críticas transmitidas durante a elaboração do trabalho.

A todos os professores do Mestrado em Ciências Farmacêuticas que, com seus ensinamentos, promoveram para meu engrandecimento profissional.

À Raimundinha, pela sua habilidade e agilidade nas atividades cotidianas da secretaria.

A todos os acadêmicos de Farmácia que fizeram e fazem parte da equipe do Centro de Farmacovigilância do Ceará, contribuindo com o estudo dos casos clínicos e o interesse na participação de trabalhos científicos dando continuidade ao projeto.

Aos estudantes de Farmácia que compõe o Centro de Informação de Medicamentos, pela paciência ofertada para que eu pudesse realizar esse trabalho.

Aos colegas mestrandos, que em algum momento colaboraram para a elaboração desse projeto e seu companheirismo durante as disciplinas ofertadas.

Ao farmacêutico Marco Antônio, pelo auxílio na tradução.

À colega de profissão e amiga Ana Paula Tavares, pela sincera amizade.

À estagiária Anne, pela ajuda nas atividades administrativas do centro.

Aos amigos César e Edilene, por disponibilizar momentos de reflexão e descanso no seu paraíso ecológico.

A todos os notificadores, que ampliam a perspectiva de redução de danos inerentes aos fármacos, sejam eles, profissionais e/ou acadêmicos da área da saúde, paciente e a população de um modo geral, pelo envio de casos suspeitos de Reação Adversa a Medicamentos e Queixas Técnicas.

## RESUMO

Centro de Farmacovigilância do Ceará: Análise do perfil de Reação Adversa a Medicamento e Queixa Técnica. Autora: Eudiana Vale Francelino. Orientador: Prof<sup>o</sup> Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais. [Dissertação de Mestrado – Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Área de Concentração: Farmácia Clínica. Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará]. Os medicamentos são a principal ferramenta terapêutica para a recuperação ou manutenção das condições de saúde da população. Dentre os problemas mais comuns relacionados aos mesmos estão a Reação Adversa a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas (QT), sendo necessária sua vigilância através do gerenciamento, direcionamento e desenvolvimento de atividades de farmacovigilância mediante a formação de centros colaboradores/notificadores. Avaliar as notificações de RAM e QT enviadas e analisadas pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFAC) durante os seus nove anos de funcionamento voltados para o contexto da saúde pública e do uso racional de medicamentos. Foram coletadas todas as notificações de RAM e QT do banco de dados do CEFAC, durante o período de janeiro/97 a dezembro/05, sendo as seguintes variáveis analisadas: sexo e idade, origem da notificação, notificador, medicamento envolvido, RAM referida, e classificação desta quanto à causalidade e severidade e tipo de RAM segundo Rawlins e Thompson. Quanto à QT, as variáveis foram: origem da notificação, tipo de QT, notificador e medicamento ou material médico envolvido. Foi também realizado um levantamento para identificação na literatura da possibilidade dos excipientes farmacêuticos serem fatores de risco para RAM, utilizando-se como base inicial os 11 medicamentos mais vendidos no mercado brasileiro, no período de novembro/02 a novembro/03 e suas respectivas formulações. Posteriormente foi feita a retirada de casos com envolvimento desses excipientes em estudos de casos clínicos suspeitos. No período de janeiro/97 a dezembro/05, o CEFAC registrou 1.293 notificações. Destas, 1.172 (90,6%) foram casos de RAM e 121 (9,4%) de QT. Houve uma redução significativa do envio dessas notificações durante os anos. A maioria das RAM foi referente ao sexo feminino (62,7%) e a faixa etária de 21-30 anos (17,7%). A busca ativa foi o método de notificação com maior percentual (59,3%). 85,6% (RAM) foram de origem hospitalar com percentual de públicos de 81,6%. O grupo terapêutico com maior envolvimento foi o dos anti-infecciosos de uso sistêmico (40%). O sistema da pele (48,5%) destacou-se dentro das RAM referidas. Quanto à causalidade, o maior número de RAM foi do tipo provável (44,1%) e para a severidade destacaram-se as moderadas (52,2%). A maioria foi RAM do tipo A. As RAM graves e fatais também ocorreram. As QT foram de origem hospitalar (n=120), com ênfase para a mudança de coloração (47,1%) e falta de eficácia (22,3%). Foram identificados na literatura 10 excipientes farmacêuticos de risco, sendo 03 responsáveis por RAM coletadas no banco de dados do CEFAC. O estudo de RAM e QT, bem como o estabelecimento de seus fatores condicionantes por um centro de farmacovigilância têm grande importância no contexto da saúde pública e do uso racional de medicamentos. Tanto o profissional notificador, como a população em geral, deve ser incentivado a notificar toda suspeita de RAM e QT aos órgãos responsáveis para que sejam estabelecidas medidas administrativas, dentre elas: a) Retirada de produtos inadequados do mercado; b) Mudanças nas suas bulas e c) Restrição de uso na população. O levantamento na literatura científica demonstra de forma clara que, o envolvimento dos excipientes é um fator de risco para a ocorrência de RAM, possibilitando sua inserção no estudo de causalidade de casos suspeitos.

**Palavras-chave:** Uso de medicamentos; Sistema de notificação de reações adversas a medicamentos.

## ABSTRACT

Pharmacovigilance Center of Ceara: analysis of the profile of Adverse Drug Reactions and Technical Complains. Author: Eudiana Vale Francelino. Supervisor: Prof<sup>o</sup> Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais. [Master degree's dissertation. Post Graduation in Pharmaceutical Science – Area: Clinical Pharmacy. Department of Pharmacy - Federal University of Ceara].

Drugs are the mainly therapeutical tool to the recovering or maintenance of the population health condiction. Among the most common problems related for it are Adverse Drug Reactions (ADR) and Technical Complains (TC), being need this survey through the management, and development of activities of pharmacovigillance with the creation of helper's and notifiers centers. Evaluate the ADR and TC sended to and analized by the pharmacovigillance center of ceara during its nine years of function toward to public health and rational use of drugs. Were collected All the ADR and TC notifications in the database of CEFACE, during the period of January 1997 to December 2005, being analized the following variables: gender and age, origin of the notification, notifier, drug involved, ADR, causality and severity classification of these ones and the kind of ADR according to Rawlins and Thompson. About the TC, the variables being: origin of notification, kind of TC, notifier, and drug or medical material involved. Also A research was made to identify in literature the possibility of pharmaceutical excipients being risks factors to cause ADR, using as initial data the 11 drugs most sold in the brazilian market in the period of November/02 to November/03 and their respective compositions. Lately was made the retrieve of cases with the involvement of these excipients in studies of suspects clinical cases. In the analized period, January 1997 to December 2005, the CEFACE registered 1.293 notifications. Of these ones, 1.172 (90,6%) ADR cases and 121 (9,4%) TC. There was a significant reduction of the number of notification during the years. Most of the ADR were registered in females (62,7%) and age of 21-30 anos (17,7%). Active search was the greatest notification method (59,3%). 85,6% (ADR) came from in hospitals with a percentual of publics in 81,6%. The therapeutical group with greatest involvement most was antibiotics for systemic use (40,0%). The skin system (48,5%) to be detached inside of the reported ADR. For causality, the higher number of ADR were classified as probably (44,1%) and for severity the highest percentual were considered as moderate (52,2%). Most were ADR A type. The severe and fatal ADR also occurred. The TC came from in hospitals (n=120), with emphasis to changing of color (47,1%) and lack of effectiveness (22,3%). In the literature were identified 10 risk pharmaceutical excipients, being 03 responsible for ADR collected in CEFACE database. The study of ADR and TC, as well as the establishment of their conditioners factors by a pharmacovigillance center, has large importance in public health and rational use of drugs context. Both the professional notifier and the population must be encouraged to notify all the suspects of ADR and TC to the responsible groups to be taken administrative measures among them: a) retrieve of inappropriated products from market; b) change in the labels and c) restriction in the use by population. The research in scientific literature shows in a clear way that, the involvement of excipients is a risk factor to ADR occurrence, enabling your insertion in the causality study of suspects cases.

Keywords: Medicine use; Notification systems of adverse drug reaction.

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

<b>FIGURA</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>Pág</b>
Figura I	Metodologia do trabalho	37
<b>GRÁFICO</b>		
Gráfico I	Distribuição ano a ano das notificações de Reação Adversa a Medicamentos segundo o método empregado	49
Gráfico II	Distribuição das notificações de Queixas Técnicas	49

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>Pág</b>
Quadro 1-	Lista dos medicamentos mais vendidos no Brasil com laboratório produtor e apresentações disponíveis no período de novembro/02 a novembro/03 (IMS)	71
Quadro 2-	Distribuição dos excipientes farmacêuticos de risco, identificados na literatura científica, suas classificações e reações adversas	73
Quadro 3-	Lista dos excipientes de risco identificados nos produtos analisados mais vendidos no Brasil, suas apresentações, categoria legal, uso e excipiente (s) de risco identificado (s)	74
Quadro 4-	Distribuição das notificações de Queixa Técnica (QT) quanto à mudança de coloração e o (s) produto (s) mais envolvido (s)	61
Quadro 5-	Distribuição das notificações de Queixa Técnica (QT) quanto à falta de eficácia e o (s) produto (s) mais envolvido (s)	61
Quadro 6-	Distribuição das notificações de Queixas Técnicas (QT) quanto a outros problemas e o (s) produto (s) mais envolvido (s)	62

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>Pág</b>
Tabela 1-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) e Queixa Técnica (QT)	48
Tabela 2-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos por sexo	50
Tabela 3-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos de acordo com a faixa etária	51
Tabela 4-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos segundo o tipo de notificação	51
Tabela 5-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos segundo o tipo de notificador	52
Tabela 6-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos segundo a origem	52
Tabela 7-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos de acordo com a instituição notificadora	53
Tabela 8-	Distribuição do (s) medicamento (s) envolvido (s) nas notificações de Reação Adversa a Medicamentos de acordo com o grupo terapêutico – 1º nível ATC	54
Tabela 9-	Distribuição dos fármacos mais envolvidos nas notificações de Reação Adversa a Medicamentos	55
Tabela 10-	Distribuição das associações de doses fixas envolvidas nas notificações de Reação Adversa a Medicamentos	56
Tabela 11-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos por sistema/ órgão afetado	58
Tabela 12-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos quanto à causalidade	59
Tabela 13-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos quanto à relação de gravidade	59
Tabela 14-	Distribuição das notificações de RAM quanto à classificação de Rawlins e Thompson	60
Tabela 15-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave quanto ao sexo	63
Tabela 16-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave quanto à faixa etária	63
Tabela 17-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave segundo o tipo de notificação	64
Tabela 18-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave o tipo de notificador	64
Tabela 19-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave segundo a origem	64

<b>TABELA</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>Pág</b>
Tabela 20-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave por instituição notificadora	65
Tabela 21-	Distribuição dos fármacos mais envolvidos nas notificações de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave	65
Tabela 22-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave por sistema/órgão afetado	67
Tabela 23-	Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento de acordo com o(s) excipiente (s) envolvido (s)	76

## LISTA DE ABREVIATURAS

- SUS: Sistema único de Saúde
- RAM: Reação Adversa a Medicamentos
- UMC: *Uppsala Monitoring Centre*
- WHO: *World Health Organization*
- OMS: Organização Mundial da Saúde
- EUA: Estados Unidos da América
- CIM: Centro de Informação sobre Medicamentos
- AGEMED: Agência Espanhola de Medicamentos y Productos Sanitarios
- FDA: *Food Drug Administration*
- ATC: *Anatomical Therapeutical Chemical Classification*
- WHO-ATC: *World Health Organization - Anatomical Therapeutical Chemical Classification*
- ART: *Adverse Reaction Terminology*
- WHO-ART: *World Health Organization - Adverse Reaction Terminology*
- ISPE: *International Society of Pharmacoepidemiology*
- ESOP: *European Society of Pharmacovigilance*
- CTM: Câmara Técnica de Medicamento
- SVS: Secretaria de Vigilância Sanitária
- MS: Ministério da Saúde
- SOBRAVIME: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos
- GPUIM: Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos
- Unicamp: Universidade Estadual de Campinas
- Abimaif: Associação Brasileira de Médicos Assessores da Indústria Farmacêutica
- SINARRA: Sistema Nacional de Registro de Reações Adversas
- SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
- Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- UFARM: Unidade de Farmacovigilância
- GGMED: Gerência Geral de Medicamentos
- CNMM: Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
- QT: Queixa Técnica
- PERI: Programa Estadual de Prevenção de Iatrogenias
- DITEP: Divisão Técnica de Produtos Relacionados à Saúde
- CECI: Comissão Estadual de Controle de Iatrogenias
- CEFACE: Centro de Farmacovigilância do Ceará
- UFC: Universidade Federal do Ceará
- ONG: Organização Não Governamental
- SESA: Secretaria de Saúde
- CID-10: Classificação Internacional das Doenças – 10ª Edição
- URM: Uso Racional de Medicamentos
- IMS: *International Medical Service*
- DEF: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas
- SAC: Serviço de Atendimento ao Cliente
- FFOE: Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem
- URM: Uso Racional de Medicamentos
- UNIFOR: Universidade de Fortaleza

- VL: Venda Livre
- Ped: Pediátrico
- Ad: Adulto
- PM: Prescrição Médica
- PRM: Problemas Relacionados com Medicamentos
- CN: Centro Nacional

## SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS	8
LISTA DE QUADROS	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS	12
APRESENTAÇÃO	16
1. INTRODUÇÃO	
1.1. Medicamentos – Benefícios, riscos, vigilância	17
1.2. Reação Adversa a Medicamentos e seu impacto na população	19
1.3. Ensaios clínicos	19
1.4. Farmacovigilância – Necessidade, conceito, objetivos e métodos	20
1.5. Profissionais de saúde – o Farmacêutico e a Farmacovigilância	24
1.6. Farmacovigilância no âmbito internacional	25
1.7. Farmacovigilância no Brasil	28
1.7.1. Farmacovigilância – Programa Estadual de Prevenção de Iatrogenias (PERI)	32
1.7.2. Farmacovigilância – Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) /Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE)	33
1.8. Justificativa	39
2. OBJETIVOS	41
2.0 Objetivo geral	41
2.1 Objetivos específicos	41
3. MATERIAL E MÉTODOS	
3.1. Procedimento metodológico	42
3.1.1. Desenho e local do estudo	
3.1.2. Aspectos Geral das notificações – RAM e QT	
3.1.3. Variáveis exploradas para RAM	
3.1.4. Variáveis exploradas para QT	
3.1.5. Estudo relacionado aos excipientes farmacêuticos de risco para RAM	
3.2. Organização dos dados	45
3.2.1. Notificações de Reação Adversa a Medicamentos e Queixa Técnica	
3.3. Classificação dos dados	46
3.3.1. Critérios de classificação	
3.4. Aspectos éticos	46
3.5. Análise estatística	46
4. RESULTADOS	
4.1. Análise das notificações de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas (QT)	50
4.2. Perfil das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave	63

4.2.1. Descrição do caso clínico de RAM para o contraste urográfina	69
4.3. Perfil das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo fatal	70
4.4. Levantamento dos excipientes de risco para Reação Adversa a Medicamentos (RAM), de acordo com a literatura científica, a partir da formulação dos 11 medicamentos mais vendidos no Brasil	70
4.5. Identificação do (s) excipiente (s) de risco suspeito (s) de RA coletado (s) no banco de dados de RAM	75
5. DISCUSSÃO	
5.1. Análise das notificações de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas (QT)	77
5.2. Perfil das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave	95
5.3. Perfil das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo fatal	98
5.4. Levantamento dos excipientes de risco para Reação Adversa a Medicamentos (RAM), de acordo com a literatura científica, a partir da formulação dos 11 medicamentos mais vendidos no Brasil	101
5.5. Identificação do (s) excipiente (s) de risco suspeito (s) de RA coletado (s) no banco de dados de RAM	105
6. CONCLUSÃO	109
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	114
7.1. Limitações	
7.2. Recomendações	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
ANEXOS	
ANEXO A - Ficha de notificação do CEFACE	129
ANEXO B - Termo de autorização do fiel depositário	130
ANEXO C – Sugestões do Centro de Farmacovigilância do Ceará referente à Consulta Pública nº 10 de 09 de abril de 2003	131
ANEXO D - Boletim do Centro de Informação sobre Medicamentos/UFC	133
ANEXO E - Alerta em Farmacovigilância – CEFACE/UFC	134
ANEXO F - Cartão de Reação Adversa a Medicamentos (RAM)	135

## APRESENTAÇÃO

Esse trabalho visa destacar o desenvolvimento de um centro de farmacovigilância assegurando, a partir de sua implantação e dentro de seus principais objetos de estudo, a detecção e análise de Reações Adversas a Medicamentos e Queixas Técnicas, como proposta inicial do processo de construção de um sistema de farmacovigilância nacional. Como ferramenta para aprimorar o Uso Racional de Medicamentos (URM), o centro destaca-se pelo pioneirismo na área de monitoramento de riscos decorrentes da utilização de uma terapia medicamentosa, bem como de incentivo para o surgimento de projetos de pesquisa na área correspondente.

Uma das vertentes essenciais para as atividades de farmacovigilância, além da educação continuada, tem sido o elo existente entre profissionais de saúde e a necessidade veemente de repassar informações à cerca da segurança e eficácia dos produtos de saúde, comercializados no mercado brasileiro, para a população em geral.

Vale salientar que, a colaboração prestada por serviços direcionados à saúde, de forma descentralizada como é o caso do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE) vem promover um somatório às diversas atividades executadas por outros setores afins. No entanto, essas atividades de farmacovigilância são muitas vezes dificultadas, seja pela presença de obstáculos caracterizados por insuficiência de recursos humanos qualificados ou, na maioria dos casos, por escassez de recursos financeiros.

A farmacovigilância tem se mostrado mais ampla dentro do contexto mundial. Tem ultrapassado os limites até então impostos a ela, para direcionar sua visão além dos horizontes que envolvem o universo das RAM, mas, todos os fatores possíveis que possam influenciar na sua ocorrência.

O CEFACE procura demonstrar as resultantes desse processo, através da organização dos serviços constituídos durante os nove anos de trabalho de pesquisa e extensão voltadas para as notificações de RAM e QT, contextualizando, desse modo, acontecimentos ocorridos e geradores de mudanças, bem como, as novas perspectivas em relação à continuidade do trabalho.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Medicamentos – Benefícios, riscos, vigilância

Um fenômeno que vem se observando no mundo todo é a medicalização exacerbada dos problemas que afligem a humanidade. Dados relativos ao consumo de medicamentos como os mencionados pela Abrafarma (2004) referem que em 2003, 3,6 bilhões de reais de vendas em medicamentos, somados em conjunto com os dispensados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), resultariam em um grande complexo farmacoterapêutico. Os valores mencionados acima chamam a atenção para a quantidade de medicamentos que está sendo utilizada pela população.

De acordo com Van de Bemt et al (2000), isso é um fator colaborador já que pode haver muita irracionalidade no seu uso, aumentando o risco de surgimento de morbidades relacionadas aos mesmos e até mesmo da ocorrência de mortes, com conseqüente elevação dos custos para os sistemas de saúde. Segundo Flower (2004), isso no contexto da saúde pública tem preocupado bastante, já que os medicamentos começam a ser chamados de “fármacos do estilo de vida” (em inglês, “life style drugs”). Observa-se, além disso, que o medicamento não se apresenta por si só, mas, vem acompanhado de uma combinação de publicidade, informação, brindes, estudos que resultam no seu uso indiscriminado pela população em geral.

Os medicamentos são considerados, de acordo com Vieira (2006), a principal ferramenta terapêutica para a recuperação ou manutenção das condições de saúde da população. Não obstante, a Política Nacional de Medicamentos aprovada através da Portaria nº 3.916/98 traz como propósito para esse elemento “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade destes produtos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais”. Segundo a Lei 5.991/73, medicamento é considerado um “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins diagnósticos”. Laporte e Tognoni (1993) fazem a seguinte referência ao medicamento: “Os medicamentos constituem um elemento com características especiais no contexto global da medicina. Isso ocorre por duas razões: Em primeiro lugar, por seu papel como parte da assistência médica e, em

segundo lugar, pelo valor que tem sobre o modo como são utilizados na prática médica”.

Daí vem à percepção para o quê ele se propõe diante do contexto saúde-doença e sua relação risco-benefício. O termo relação risco-benefício é frequentemente usado como um termo geral ligado à utilização do medicamento. De acordo com Herxheimer (2000), risco é uma palavra que se refere à probabilidade de um evento adverso ocorrer, mas não existe uma palavra para expressar a probabilidade de um benefício. Portanto, para esse autor seria preferível ao termo “risco/benefício” ou “benefício/risco”, um termo mais apropriado como “benefício/dano” (relacionando, pois, a probabilidade de um benefício com o risco de um dano). Usualmente os riscos de um medicamento são de origem e frequências diversas, comparados aos seus benefícios. Para muitos medicamentos esses benefícios são limitados a poucas indicações e pacientes de forma individual, geralmente resumindo-se a um simples benefício do seu uso em associação com riscos potenciais múltiplos. Isso pode ser observado quando um novo fármaco é posto para comercialização com o intuito de tratar determinada doença onde já existem fármacos mais confiáveis, relativamente seguros e com período de uso na população aceitável (EDWARDS et al, 1996).

Os benefícios de um fármaco são normalmente quantificados por ensaios clínicos controlados e as informações adicionais sobre seus riscos, após essas condições ideais, são insuficientes. A aceitabilidade dessa relação quando extrapolada para a população em geral dependerá das decisões tomadas pelas autoridades regulatórias para liberação de sua comercialização (EDWARDS et al, 1996). Quanto à segurança dos medicamentos, como mencionado por Coelho (1998), o problema é bem mais complicado, pois, em termos reais, a utilização de qualquer medicamento, mesmo daqueles considerados mais seguros, sempre implicará em algum risco. Um risco aceitável torna o medicamento relativamente seguro, daí passando a ser considerado o seu grau de segurança.

Dentre os problemas mais comuns relatados com o uso de medicamentos estão as *reações adversas* (grifo nosso), a não aderência ao tratamento e a prescrição inadequada (PATEL e ZED, 2002). As Reações Adversas a Medicamentos (RAM) tem sido um risco cada vez mais preponderante quando se fala em vigilância terapêutica.

Sequencialmente ao risco, a Reação Adversa a Medicamentos (RAM) é “uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento, que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou modificação de função fisiológica” (WHO, 2000). Essa definição da OMS inclui doses prescritas na prática clínica (doses terapêuticas) e exclui doses tóxicas (acidental ou intencional) (WHO, 1972; PFAFFENBACH et al, 2002).

Alguns termos como: efeitos colaterais, efeitos secundários e reação de hipersensibilidade, foram especificados e diferenciados de acordo com a realização de alguns estudos e, comumente, são utilizados como sinônimos e agrupados dentro do contexto da reação adversa (LAPORTE & CAPELLÀ, 1993; WHO, 1972; SCHENKEL, 1996).

## **1.2. Reação Adversa a Medicamentos e seu impacto na população**

O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem várias facetas. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos, e por outro lado podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e/ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos (PFAFFENBACH et al, 2002). O custo das reações adversas para o serviço de saúde muitas vezes é subestimado, pois a maioria das reações ocorre em pacientes não hospitalizados (ADKINSON et al, 2002). Para minimizar os riscos de RAM e os custos com a utilização de medicamentos, estes devem ser usados de maneira racional.

## **1.3. Ensaios clínicos**

As limitações impostas pelos ensaios clínicos para detectar efeitos indesejáveis dos fármacos por mais aprimoradas que tenham sido ao longo do tempo, as estratégias para realização dos mesmos impuseram a necessidade de acompanhar o comportamento dos medicamentos após sua entrada no mercado (BARROS, 2004).

Os ensaios clínicos são parâmetros experimentais constituídos pela Fase I, II e III para verificar a questão da eficácia e segurança dos medicamentos durante a pré-

comercialização. Segundo Laporte (1993), estes ensaios clínicos apresentam limitações para os estudos pós-comercialização, também chamados de Estudos de Fase IV como: a) Número de pacientes e tempo de duração do tratamento reduzido; b) Exclusão de pacientes de risco: idosos, grávidas, crianças, hepatopatas e nefropatas e pacientes polimedicados; c) Reações adversas de baixa frequência podem não ser detectadas; d) Monitorização de doses.

#### **1.4. Farmacovigilância – Necessidade, conceito, objetivos e métodos**

Observa-se uma necessidade de vigilância em condições reais de uso, diante da possibilidade de ocorrência de RAM rara e/ou desconhecida, uma vez comercializado o medicamento, após um período em que se tem comprovado sua eficácia e segurança a curto prazo e em um pequeno número de pessoas selecionadas;. A Organização Mundial de Saúde (2004) ressalta a necessidade de estudos pós-comercialização onde são imprescindíveis mais informações sobre o uso dos medicamentos em grupos de indivíduos diversos, como crianças, grávidas, idosos e, aqueles provenientes de tratamentos crônicos, quando combinados com outros medicamentos. A experiência da vigilância terapêutica tem demonstrado que um grande número de reações adversas, interações tanto com alimentos e outros fármacos, como a identificação de fatores de risco (hipersensibilidade prévia de indivíduos), não são claramente detectáveis antes da comercialização de um fármaco (OMS, 2004).

Na extensão de suas atividades, os estudos pós-comercialização ou farmacovigilância podem estar relacionados não somente com o surgimento de reações adversas a medicamentos. Outras questões podem ser levadas para o contexto da farmacovigilância como: desvios de qualidade de produtos farmacêuticos; erros de administração de tratamento farmacológico; perda de eficácia; uso de fármacos para indicações não aprovadas os chamados *off label*; casos de intoxicação aguda ou crônica de produtos farmacêuticos; avaliação de mortalidade relacionada ao seu uso; abuso e uso errôneo de produtos; interações farmacológicas com substâncias químicas, outros fármacos e alimentos (DIAS et al, 2004). Um outro levantamento feito por Napke (2004) tem ampliado para além da vigilância do fármaco ativo, incluindo em seu escopo, os efeitos nocivos relacionados aos excipientes farmacêuticos.

Ressalta-se aqui também a necessidade de gerenciamento, direcionamento e desenvolvimento dessas atividades de farmacovigilância mediante a formação de centros colaboradores/notificadores. Estes são capazes de identificar de forma antecipada algum prejuízo advindo do uso de um fármaco, tornando assim, uma ação preventiva para a população. Atualmente, a existência do Programa Internacional de Vigilância de Produtos Farmacêuticos da OMS, formado por uma rede de centros nacionais de farmacovigilância e um centro colaborador tem proporcionado e mantido ações conjuntas perante questões relacionadas à segurança de fármacos na população (WHO, 2002). De acordo com Coelho (1998), a importância de um centro ou sistema de farmacovigilância auxilia autoridades reguladoras de medicamentos de um país propiciando um melhor saneamento do mercado farmacêutico e uma abordagem mais direcionada aos problemas relativos a medicamentos. Portanto, um sistema eficiente para tratar os riscos e as crises relacionadas à segurança de medicamentos torna-se cada vez mais evidente (SOUZA, 2005).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 1969), no Informe Técnico nº 425, a definição de Farmacovigilância é “notificação, registro e avaliação sistemática das Reações Adversas a Medicamentos”. Outro conceito bastante adotado e mais completo seria “a detecção, registro, análise e prevenção de reação adversa a medicamento (RAM)” (OMS, 1972). Outro objeto de estudo da farmacovigilância, a queixa técnica, é definida como sendo “notificação feita pelo profissional de saúde quando observado um afastamento dos parâmetros de qualidade exigidos para a comercialização ou aprovação no processo de registro de um produto farmacêutico” (ARRAIS et al, 2005). 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 das drogas comercializadas quanto daquelas em qualquer etapa de desenvolvimento que antecede seu registro e comercialização (OMS, 1969; WHO, 2000).

A farmacovigilância é um elemento chave para que os sistemas de regulamentação farmacêutica, a prática clínica e os programas de saúde pública sejam eficazes (OMS, 2004). Considerada como uma disciplina científica e clínica, fundamentada na cooperação de profissionais de saúde, particularmente médicos, sua contribuição principal é o uso racional de medicamentos pela população (SEGURA,

2003; OMS, 2004). Alguns subsistemas de acompanhamento têm sido derivados das ações de vigilância e estão em desenvolvimento como: Hemovigilância (vigilância de sangue e hemoderivados), dermatovigilância (reação adversa na pele), fitovigilância (vigilância de plantas medicinais e fitoterápicos), oncovigilância (vigilância de antineoplásicos citotóxicos), teratovigilância (vigilância de malformação congênita), vacinovigilância (vigilância de vacinas), tecnovigilância (vigilância de produtos tecnológicos uso hospitalar) (DIAS et al, 2004).

Dentre os objetivos mais importantes da farmacovigilância estão: a) Detecção de reações adversas desconhecidas e interações; b) Detecção do aumento da frequência das reações adversas conhecidas; c) Identificação dos fatores de risco e os possíveis mecanismos de desenvolvimento de reações adversas; d) Estimação dos aspectos quantitativos da análise benefício/risco e disseminação da informação necessária para promover a prescrição e regulação dos fármacos, que em conjunto, tem como metas: Uso racional e seguro de medicamentos; Gerenciamento e comunicação dos riscos e benefícios dos fármacos no mercado e Educação e informação aos pacientes (WHO, 2000).

Dentro desse prisma, há numerosos métodos para realização do estudo de farmacovigilância pós-comercialização, diferenciando-os, em termos de classificação, quanto à utilização de um grupo controle ou não (Quadro 1).

Quadro 1 – Diferenciação dos métodos quanto à estratégia adotada.

Estratégias	Métodos
Ausência de grupo controle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descrição de casos</li> <li>• Série de casos</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemas de notificação de reações adversas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>*Notificação espontânea (NE);</li> <li>*Programas específicos de seguimento de fármacos ou de patologias;</li> <li>*Rede de centros sentinelas.</li> </ul> </li> </ul>
Presença de grupo controle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudos de casos-controle</li> <li>• Estudos de coorte</li> <li>• Ensaios clínicos</li> </ul>

Fonte: (LAPORTE; CARNÉ; CAPELLÀ, 1988).

Um método básico, considerado por Figueiras et al (2003) como rápido, relativamente econômico e de maior relacionamento entre centros coordenadores e profissionais de saúde e pacientes, para iniciar atividades de farmacovigilância, tem sido proposto de forma universal. Esse método denominado de notificação espontânea ou voluntária tem como intuito relatar casos precoces de efeitos adversos inesperados e outros possíveis problemas relacionados a medicamentos que poderão ocorrer na prática médica (WHO, 2000). Seus principais notificadores participantes são os profissionais de saúde e o próprio paciente. Essa é a forma de coleta adotada pelo *International Drug Monitoring Programme* da OMS. Mas, existem suas limitações como o envolvimento na prática dos profissionais de saúde que citado por Coelho et al (1999) confronta-se com a sobrecarga de trabalho dos mesmos gerando conseqüentemente subnotificação e, de acordo com Birriell e Edwards (1997); Fletcher (1992), uma impossibilidade do cálculo de incidência a partir dos dados produzidos. É interessante ressaltar que, há uma obrigatoriedade da notificação de reação adversa em países como a França, Itália e Espanha, fato este relatado por Grootheest et al (2004).

A busca ativa em prontuários médicos consiste em outro método de monitoramento de RA, também chamado de busca intensiva e, muitas vezes, programas assim são desenvolvidos por um período de tempo relativamente curto. Trata-se de um mecanismo útil, por exemplo, quando se deseja intensificar a detecção de um sinal ou gerar um alerta a partir de notificações espontâneas, tanto em hospitais como na comunidade (FIGUEIRAS et al, 2002). Esta pode ser realizada por médicos, enfermeiros, farmacêuticos ou acadêmicos de cursos de graduação e ainda, por alunos da pós-graduação de áreas de saúde. Os dados dessa busca podem ser obtidos diretamente com o paciente, com o médico que acompanha o caso ou no próprio prontuário.

Existem vantagens levantadas por Laporte (1993) sobre esse método como: a) Obtenção de informações mais completas sobre administração de medicamentos ao paciente, reduzindo assim erros ou omissão; b) Facilidade de seguimento clínico do paciente em questão; c) Tornar possível a identificação de reação adversa não descrita na literatura, bem como reações adversas de baixa freqüência; d) Promover uma identificação de grupos de risco e e) baixo custo. Ainda segundo o autor, a sua diferença

para os outros métodos, está na identificação restrita de efeitos adversos produzidos por medicamentos padronizados, ou seja, habitualmente usados no meio hospitalar.

Em todos os métodos descritos, considera-se como ponto de partida para análise dos relatos de suspeita de efeitos adversos, a existência da ficha de notificação. Considerada um instrumento simples e objetivo que contém informações básicas sobre a identificação do paciente, o uso de medicamentos e sobre a suspeita de RA (SEVALHO, 2001). As informações que devem constar são: iniciais do paciente, sexo e data de nascimento, os nomes dos medicamentos envolvidos, o motivo do seu uso, a dosagem diária administrada, as datas de início e fim do período de uso, o uso concomitante com outros fármacos, a descrição da reação suspeita observada e a identificação e o endereço do notificador. Também devem constar detalhes com relação ao efeito indesejável detectado, com retirada e reintrodução do fármaco, o estado de saúde do paciente com diagnóstico de uma provável doença de base e resultados laboratoriais. A questão de detalhar minuciosamente as informações será compatível com as conveniências e capacidade de cada sistema.

### **1.5. Profissionais de saúde – o Farmacêutico e a Farmacovigilância**

Para ficar frente aos riscos derivados do uso de medicamentos, é necessária uma estreita e eficaz colaboração entre as principais áreas que trabalham sobre o tema. A formação técnica e prática dos profissionais de saúde sobre segurança de medicamentos, o intercâmbio de informação entre centros nacionais de farmacovigilância, a coordenação desses intercâmbios e a existência de canais comunicadores entre a experiência clínica nesta área e a investigação e a política sanitária são, dentre outros elementos, redundantes para uma melhor atenção ao paciente (OMS, 2004).

Dentre os profissionais de saúde, o farmacêutico tem sido um grande incentivador no processo de implantação e desenvolvimento das atividades de farmacovigilância (COELHO, 1999). Este fato tem sido citado por Grootheest et al (2004) em alguns países da Europa. Segundo Coelho (1999), as contribuições advindas dos profissionais de enfermagem em relação à ocorrência de suspeitas de RAM detectadas por médicos no momento do diagnóstico e o preenchimento da ficha de notificação, são particularmente enviadas ao profissional farmacêutico, que no âmbito

da farmácia hospitalar, tem promovido a busca ativa de casos e complementação das informações através da entrevista com médico, paciente, leitura dos prontuários.

Segundo a Resolução 357/01 do Conselho Federal de Farmácia, o profissional farmacêutico, no âmbito da atividade de farmacovigilância, deve notificar a ocorrência de reações adversas, de interações medicamentosas e qualquer desvio de qualidade e/ou irregularidade a medicamentos (BRASIL, 2001a). O farmacêutico, segundo publicação do *World Health Organization (WHO)* (2000) intitulada “*The Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre*” refere sua participação conjunta com clínicos e especialistas da área médica na implementação e seguimento de atividades voltadas para a farmacovigilância.

De acordo com Grootheest et al (2004), os diferentes papéis exercidos pelo profissional podem ser categorizados em:

1. o farmacêutico como um dispensador de medicamentos;
2. o farmacêutico como um consultor de medicamentos;
3. o farmacêutico como um “médico substituto”.

Segundo o autor, o envolvimento explícito do farmacêutico em atividades de farmacovigilância, está intimamente relacionado ao seu papel na sociedade, que é o conhecimento aprimorado do medicamento. Essa contribuição é notadamente observada em países como a Austrália, Canadá, Espanha e países nórdicos, assim como Chile e EUA. Nos países nórdicos, os farmacêuticos têm demonstrado um papel significativo na formação de sistemas nacionais de notificação (GROOTHEEST & PUIJENBROEK, 2002 *apud* GROOTHEEST et al, 2004).

### **1.6. Farmacovigilância no âmbito internacional**

A necessidade de uma organização voltada para cooperação internacional na área de segurança foi detectada a partir da ocorrência de reações adversas em muitos países e estes requerendo mais precocemente um sistema de relato de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) com larga cobertura sobre a população (LINDQUIST, 2003).

Atualmente, muitos países têm um sistema de farmacovigilância local, mas, isso relativamente é um fenômeno novo na história do medicamento. O primeiro relato nacional de RAM ou esquema de vigilância de fármaco foi observado em 10 países no ano de 1960, onde médicos foram convidados a relatar casos de RA que os mesmos suspeitavam ter como causa: o(s) medicamento(s). O referido convite teve como base a maior tragédia relativa a medicamento: 1000 casos de malformação fetal grave decorrente do uso da talidomida em 1961. Os relatos foram voluntários, e o termo “notificação espontânea” foi assim introduzido (LINDQUIST, 2003).

Um projeto piloto tendo como base o *Who Drug Monitoring Centre* (Alexandria, EUA) formado por 10 países, com centros nacionais estabelecidos, iniciaram o envio de suas notificações a uma base de dados localizada no centro internacional (WHO, 2002). Após o envio e sua introdução no banco de dados, iniciou-se a geração de sinais de alerta em nível mundial, fenômeno observado principalmente em suspeitas de notificação de RA de baixa incidência em nível nacional. A partir dessa análise, a primeira tarefa do projeto piloto foi desenvolver um sistema de sinal. Segundo Meyboom (1997), um sinal é “uma disposição de dados constituindo uma hipótese que é relevante para o uso racional e seguro de fármacos em humanos”, com uma adição “cada dado é usualmente de natureza clínica, farmacológica, patológica ou epidemiológica”.

Desde o início do Programa Internacional em 1968, muito tem sido realizado como (WHO, 2002; LINDQUIST, 2003):

- ✓ O projeto piloto foi desenvolvido dentro do *WHO Programme for International Drug Monitoring*, atualmente coordenado pelo *the Uppsala Monitoring Centre* (UMC) no *Uppsala Sweeden*, na forma de vigilância internacional;
- ✓ O Programa tem sido expandido, contando, com mais de 71 países participantes;
- ✓ Em muitos países, centros regionais notificadores, grupos de interesse, departamentos de farmacologia, centros de informação sobre medicamentos (CIM) e intoxicações e outras organizações não-governamentais têm apresentado um desenvolvimento para atividades de monitorização;

- ✓ A idéia de que, os centros de farmacovigilância são um privilégio, concedido somente nos países desenvolvidos, tem sido substituída pela realização de um sistema de farmacovigilância confiável e necessário para a saúde pública e para o uso racional, seguro e custo-efetivo do fármaco universalmente.
- ✓ A inexistência de uma infraestrutura regulatória estável, faz com que o sistema de monitoramento de fármacos seja um meio efetivo e custo-eficiente de detecção e minimização de danos para o paciente, evitando assim a ocorrência de desastres potenciais.

Dentre os países participantes do processo de expansão da farmacovigilância podemos citar:

1. A Espanha, onde os primeiros passos foram referentes ao programa de notificação voluntária do *Servicio de Farmacologia Clínica del Hospital Vall d'Hebron*, em Barcelona (MEYBOOM, 1997). A conclusão do sistema foi em 1999, com a implantação dos Centros de Astúrias e das Ilhas Baleares, com posterior coordenação da *División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia da Agencia Española del Medicamento* (AGEMED). Encontra-se no grupo de países com maior taxa de notificação, média de 150 a 199 relatos/milhão de habitantes e com maior participação do profissional farmacêutico (OLSSON, 1998). Sua base de dados EFEDRA tem notificação proveniente de serviços da atenção primária e da atenção terciária.

2. Os países nórdicos iniciaram suas atividades em 1963, com a fundação do sistema de farmacovigilância, baseado na notificação espontânea. Os primeiros anos do centro foram caracterizados por experiências e mudanças às quais motivaram uma publicação intitulada “Characteristics of Topic in Pharmacovigilance in The Netherlands” em 1996 (MEYBOOM, 1997).

3. Em Portugal, a criação do sistema se deu através do Decreto Normativo 107/92 com divulgação do sistema aos futuros notificadores. No ano posterior (1993) surge o Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (Infarmed) vinculado ao Ministério da Saúde e responsável por assuntos relativos a medicamento. Como parte integrante do Infarmed, é instituído então, o Centro Nacional de Farmacovigilância (CORRÊA-NUNES, 1998).

4. Nos EUA, o surgimento da *Food and Drug Administration* (FDA), a partir da publicação oficial *New and Nonofficial Remedies*, foi motivado por diversos eventos nocivos como a icterícia, atribuída ao tratamento da sífilis com arsênico (ROZENFELD, 1998). O FDA é órgão federal americano de vigilância sanitária, vinculado ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos da Administração Pública Federal (FIGUEIRAS et al, 2002).

Os centros nacionais colaboradores, têm fácil acesso eletrônico ao banco de dados internacional de notificações de suspeitas de RAM e o *Uppsala Monitoring Center*, tem facilitado a comunicação entre países que apresentam um sistema de farmacovigilância atuante para a promoção rápida de informes a respeito da segurança de medicamentos. Em 2002, o número de notificações recebidas pelo UMC encontrava-se em torno dos dois bilhões (WHO, 2002).

Para facilitar o intercâmbio de dados acerca de reações adversas a medicamentos foram instituídos códigos internacionais para o medicamento envolvido e a reação adversa detectada. Essa terminologia padrão foi desenvolvida dentro do *WHO Programme*, sendo conhecida como *Anatomical Therapeutical Chemical Classification* (ATC) codificando o medicamento em questão, publicada como WHO-ATC e o *Adverse Reaction Terminology* (ART) quando relacionado com reação adversa, publicada como WHO-ART. Outro projeto concretizado pelo UMC foi à criação do ATC para fitoterápicos, com produção de *guidelines* pelo WHO, quanto ao gerenciamento da segurança, eficácia e qualidade das plantas medicinais (WHO, 2002).

Ressalta-se também, a criação do *International Society of Pharmacoepidemiology* (ISPE) em 1984 e da *Europeau Society of Pharmacovigilance* (ESOP) em 1992, marcando a introdução da farmacovigilância oficialmente no interior do universo da pesquisa e no meio acadêmico, integrando mais ainda essa atividade à prática clínica (WHO, 2002).

### **1.7. Farmacovigilância no Brasil**

Os esforços para tratar de atividades relacionadas à vigilância de fármacos na população têm seu início na década de 70, com o interesse de articular a participação

futura do Brasil no Projeto Piloto de Vigilância Farmacológica da OMS. Em 1976, a Lei nº 6.360 já chamava a atenção da importância em transmitir ao órgão de vigilância competente sobre informes de acidentes resultantes ou reações nocivas provenientes do uso de medicamentos.

A Portaria nº 577 de 20 de dezembro de 1978 instituiu a Câmara Técnica de Medicamento (CTM) do Conselho Nacional de Saúde como responsável para a viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica. Nessa portaria dentre as providências a serem tomadas pela Câmara estava estabelecer um sistema de registro de dados clínicos a respeito das reações adversas dos medicamentos e formulário próprio para essa notificação.

Posteriormente, na Resolução Normativa nº 02 publicada em 14 de maio de 1979, o formulário padrão é aprovado e a CTM passa a ser um Centro de Avaliação dos casos suspeitos enviados, contando com uma Comissão Permanente de Vigilância Farmacológica composta de clínicos, farmacologistas e farmacologista-clínicos e elaborando normas a serem seguidas pelos centros que farão parte da composição do sistema. Ainda nessa resolução é mencionada a participação voluntária de instituições e associações médicas como colaboradores do processo.

Uma Comissão de Farmacoepidemiologia foi constituída pela Portaria 40/95 pela então Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde (MS) como forma de propor um Sistema Nacional de Farmacovigilância (SOBRAVIME, 1996). Essa comissão era formada por: representantes da SVS/MS, do Conselho Federal de Farmácia, do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) do Departamento de Farmácia da UFC, da Sociedade Brasileira de Vigilância dos Medicamentos (Sobravime), do Centro de Controle de Intoxicações da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), da Associação Médica Brasileira e representante da Associação Brasileira de Médicos Assessores da Indústria Farmacêutica (Abimaif). Dos integrantes participantes, quatro (representantes da SVS/MS, do Conselho Federal de Farmácia, do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) do Departamento de Farmácia da UFC, da Sociedade Brasileira de Vigilância dos Medicamentos), estiveram presentes em reuniões e cursos promovidos pela OMS tendo, portanto, o conhecimento sobre farmacovigilância (ARRAIS, 1999). A comissão foi

responsável na época, pela elaboração do projeto intitulado “Proposta de um Sistema Nacional de Farmacovigilância” o qual foi apresentado em uma reunião na SVS/MS em novembro de 1995, onde estavam presentes colaboradores internacionais (membros do Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS – Uppsala/ Suécia, do Sistema Espanhol) e nacionais (representantes da área de Informação a medicamentos e Centros de Assistência Toxicológica) (ARRAIS, 1996). A farmacovigilância, proposta nesse plano, seria como um subsistema ao lado dos sub-sistemas para alimentos e agrotóxicos, compondo assim o Sistema Nacional de Registro de Reações Adversas conhecido como SINARRA (SOBRAVIME, 1996).

De acordo com Arrais (1999), a comissão no decorrer de diversas reuniões, procurou propor aspectos normativos para o sistema como composição e funções da coordenação nacional, do próprio centro nacional e dos regionais; elaboração do banco de dados e sistemas informatizados, proposta de alteração da Portaria nº 46/95 responsável pela comissão e processos para seleção dos centros participantes do projeto piloto, tendo assim cumprido com seu dever.

Aspectos burocráticos e, principalmente políticos na época promoveram o entrave da implantação do sistema que apenas mais tarde conseguiu seu êxito com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 1999. Como mencionado por Arrais (1999), independentemente da ocorrência desses fatos, o Estado do Ceará introduziu as atividades de farmacovigilância, implantando daí o Sistema Estadual de Farmacovigilância baseado no documento proposto pela comissão instituída.

De acordo com Souza (2005), a Vigilância Sanitária é responsável por todas as etapas que compõem a cadeia do medicamento, sendo essa competência prevista na legislação sanitária através da: Portaria nº 83/MS/SVS/94 que determina a apresentação de relatório de Farmacovigilância quando dos pedidos de revalidação de registro, referente ao período anterior e de trabalhos científicos, quando for o caso; Portaria 3.916/98 que estabelece a Política Nacional de Medicamentos tendo as ações de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância como prioridades para reorientar os procedimentos relativos a registros, comercialização, prescrição e dispensação dos produtos farmacêuticos; Lei nº 9.782/99 define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e promove a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(Anvisa) responsável pela implementação e execução do Sistema de Vigilância Farmacológica (art.7) e institue a regulamentação, controle e fiscalização de produtos e serviços que envolvam riscos à saúde pública pela Anvisa (art.8). O artigo 8 da Lei nº 9.782/99 diz o seguinte: “Incumbe à Agência, respeitada a legislação em vigor, regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública”.

Os movimentos relativos aos esforços para se chegar ao novo modelo de Vigilância Sanitária, inaugurado em 1999, com a criação da Anvisa, devem ser considerados. Segundo Dias (2002), em entrevista à Revista *Pharmacia Brasileira*, menciona o Brasil como um forte consumidor mundial de medicamentos e que vários grupos de profissionais procuraram apoio federal na década de 80 e 90 para o desenvolvimento da farmacovigilância, destacando-se aqui a importante participação dos farmacêuticos. Ainda, segundo o autor, a sensibilização dos profissionais de saúde no sentido de promover a notificação voluntária de casos suspeitos de reação adversa, é um dos grandes desafios a ser atingido.

A Anvisa a partir de sua criação em 1999 estabeleceu a Unidade de Farmacovigilância (UFARM), integrante da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED). Essa unidade é responsável pelo planejamento, coordenação e supervisão do processo de formulação e desenvolvimento das diretrizes e normas técnicas de operação sobre uso seguro e vigilância de medicamento. Uma estratégia básica da UFARM é o desenvolvimento em nível estadual com foco nas Vigilâncias Sanitárias que formarão centros estaduais (DIAS, 2004). Seu processo de notificação voluntária teve início em 2000, sendo disponibilizados formulários eletrônicos específicos para esse fim na página *web* da Anvisa (DIAS, 2004).

Foi criado em 2001, o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na UFARM, através da Portaria nº 696/MS e segundo a Consulta Pública nº 10 de 09 de abril de 2003, este centro tem como fonte de informação, os centros notificadores. Sua função principal é análise das informações recebidas, e encaminhá-las ao banco de dados do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS. Com a sua criação, o Brasil foi inserido como o 62º país no sistema internacional (EDWARDS, 2000).

Dentre os projetos elaborados pelo MS com exploração de atividades voltadas para a farmacovigilância no país destacam-se: Projeto Hospital Sentinela inaugurado em 2001, teve seu início com 100 instituições hospitalares participantes e o Projeto Farmácias Notificadoras, inicialmente um piloto nos Estados de São Paulo e Santa Catarina com o intuito de expansão da vigilância para a assistência primária de saúde.

Com relação às estratégias estabelecidas pelo sistema de farmacovigilância nacional vale destacar: a) Manutenção do Brasil na Rede Internacional da OMS; b) Promoção da notificação espontânea de RAM e desvio de qualidade (QT); c) Promoção do Uso Racional de Medicamentos; d) Revisão permanente do mercado farmacêutico e Descentralização das ações sobre farmacovigilância (BARROS, 2004).

Em relação às atividades estaduais, alguns Estados da Federação vêm desenvolvendo estruturas permanentes de farmacovigilância (São Paulo, Santa Catarina, Goiás e Ceará). Outros estão em andamento: Paraná, Rio de Janeiro, Paraíba, Bahia, Minas Gerais, Pará, Mato Grosso do Sul (DIAS, 2004).

#### **1.7.1. Farmacovigilância – Programa Estadual de Prevenção de Iatrogenias (PERI)**

O Programa Estadual de Redução de Iatrogenias (PERI) foi criado em 1998, no Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo através da Resolução Estadual nº 72/98. Nele está localizado o setor de Farmacovigilância, subordinado à Divisão Técnica de Produtos Relacionados à Saúde (DITEP) (SÃO PAULO, 1998a; BARROS, 2004). Seus principais objetivos enquadram-se nos processos de procedimento de investigações epidemiológicas das manifestações fármaco-iatrogênicas; de operacionalização do fluxo das notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos e de capacitação de recursos humanos (SÃO PAULO, 1998a). Posteriormente, foi instituída a Comissão Estadual de Controle de Iatrogenias (CECI). Com a Portaria nº 10 de 22 de novembro de 2000 tornou-se disponibilizado o fluxo das notificações provenientes da ficha de notificação de suspeita de RAM, a qual foi aprovada pela Resolução Estadual nº 33 (SÃO PAULO, 1999; SÃO PAULO, 2000).

### **1.7.2. Farmacovigilância – Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM)/Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE).**

Para desenvolver uma descrição sobre a estruturação e desenvolvimento das atividades de farmacovigilância no Ceará, deve-se fazer ênfase e de forma breve, ao processo construtivo de um núcleo de pesquisa e extensão diante da grande necessidade da farmacoepidemiologia como instrumento de promoção ao Uso Racional de Medicamentos.

Em julho de 1990 foi criado o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) formado por iniciativa de um grupo de estudantes do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará (UFC) tendo à frente desse processo uma docente da disciplina de Toxicologia do Departamento de Farmácia, tendo como apoio inicial a infra-estrutura do Instituto Equatorial de Cultura Contemporânea (COELHO, 1998b). Sua existência foi oficializada em 1995 através da Resolução nº 8 da UFC do Conselho Universitário. O núcleo tinha como estratégia básica tornar a informação sobre medicamento acessível e democrática, de forma confiável e atualizada, de modo a alcançar tanto o público em geral, mas, particularmente os profissionais de saúde.

Sua inserção no meio acadêmico constituiu-se uma forma de expandir as atividades relacionadas à utilização de medicamentos no âmbito do ensino, pesquisa e extensão. O enfoque do medicamento e sua relação com o paciente trouxeram a perspectiva de uma nova visão voltada para a Farmácia clínica; a busca e desenvolvimento de projetos na área da Farmacoepidemiologia foram alguns tópicos levantados nesse período para o ensino e pesquisa. As atividades de extensão foram refletidas através da prestação de serviço à comunidade sobre os aspectos relacionados ao medicamento, bem como trabalhos elaborados pelo grupo.

Como principal problema identificado e considerado o primeiro passo da sua estratégica básica de desenvolvimento de suas atividades foi à indicação de medicamentos abortivos em farmácias de Fortaleza – O caso misoprostol. A investigação levantada sobre o misoprostol, colocou o GPUIM em contato com a questão da ilegalidade do aborto no Brasil e a difícil exposição a algo considerado uma alternativa segura de aborto por diversas mulheres e uma parte da área médica

(BARBOSA & ARIHA, 1993). A partir do estudo realizado por Coelho et al (1991), o misoprostol passou a ter um controle de prescrição no país e classificado como medicamento de risco X pelo FDA. Desafios à parte, isso resultou em um outro estudo voltado para a área do Estudo de Utilização de Medicamentos cujos resultados foram publicados parcialmente na “Contraception” em 1994 (COELHO et al, 1994).

Com essa repercussão, o grupo adquiriu visibilidade e conseqüentemente recursos financeiros em 1992 de uma ONG alemã denominada *Medico International*. Os convites e oportunidades de capacitação para os membros foram surgindo, dentre eles, destacam-se: a) Participação em estudo multicêntrico sobre automedicação constituindo a primeira dissertação de mestrado (Barcelona) elaborada por Arrais (1997); b) Pós-doutorado na área da farmacoepidemiologia (Itália) e c) Treinamento em um centro regional de informação (Itália). Posteriormente a esses acontecimentos, foi efetivada a implantação do Centro de Informação de Medicamentos (CIM), com atividades relacionadas à informação ativa e passiva e programa de rádio universitária sobre medicamentos (COELHO, 1998b).

Por ocasião da comemoração dos seus seis anos de existência, em novembro de 1996, o GPUIM promoveu o I Seminário Brasileiro de Farmacoepidemiologia, tendo como participantes grupos de profissionais com interesse na área, especialmente, os farmacêuticos (ARRAIS, 1999). Nesse encontro foi realizada a elaboração de um documento final a respeito da estruturação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, uma atividade que já tinha sido iniciada em 1995 e finalmente concretizada nesse período (ARRAIS, 1999).

Com a constituição do Centro de Informação de Medicamentos, surge à perspectiva de trabalhos voltados para a área dos riscos relacionados ao uso do medicamento, estabelecendo assim um convênio entre a UFC e a Secretaria de Saúde do Estado (SESA), tendo como órgão executor o GPUIM. A estruturação e implantação do Sistema de Farmacovigilância no Ceará (Sinface) foram realizadas e a divulgação do resultado publicada por Coelho (1998b) e Coelho et al (1999). De acordo com Coelho (1998b), a estratégia utilizada para a implantação do Sinface, envolveu a divulgação do sistema entre os profissionais de saúde, ampla divulgação e distribuição da ficha de notificação bem como, a implantação progressiva da farmacovigilância em unidades

hospitalares do SUS. Até esse momento, o GPUIM era o único grupo brasileiro com um serviço de farmacovigilância dessa natureza, tendo no seu corpo técnico três farmacêuticos capacitados em curso promovido pelo *International Drug Monitoring Program* da OMS (COELHO, 1998).

Após dois anos do projeto inicial da implantação do Sinface, o Centro de Farmacovigilância do Ceará foi estruturado, como a subunidade do GPUIM, responsável pelo trabalho de monitoramento de RAM e QT em quatro hospitais da rede pública. Nessa fase foi realizada a publicação do material informativo e financiamento de cursos de capacitação por intermédio do apoio da SESA e bolsas para pesquisador, apoio técnico científico e iniciação científica (COELHO e cols, 1999). O convênio durante esse período, não foi renovado, ficando as atividades dependentes de financiamentos provenientes somente da UFC, como bolsas de extensão e trabalho. Ainda assim o projeto foi ampliado, incorporando mais duas unidades hospitalares públicas e uma privada (GPUIM, 2004).

A principal ferramenta de trabalho do CEFACE, durante o monitoramento de suspeitas de RAM e QT, tem sido a ficha de notificação (ficha amarela), desenvolvida a partir do modelo estabelecido pela comissão nomeada pela Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, em 1995 (ANEXO A) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1995), quando foi proposta a organização de um Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil. A ficha contém espaços para as seguintes informações: 1) identificação do paciente e do notificador, informações essas que são totalmente confidenciais; 2) fármaco (s) suspeito (s) (nome comercial e genérico, laboratório, via de administração, dose, data do início e fim do tratamento, indicação); 3) outros fármacos utilizados (incluindo automedicação); 4) natureza, localização, características e gravidade dos sintomas da reação adversa suspeita, início e tempo de duração da reação; 5) outros dados relevantes (fatores de risco) (COELHO et al, 1999).

O procedimento metodológico adotado pelo CEFACE, a partir da notificação espontânea ou busca ativa nas unidades clínicas, procede com as suspeitas de casos de reações adversas seguindo as seguintes fases adaptadas de Coelho et al (1999) (FIGURA 1).

**1) Recebimento ou coleta das notificações:** As notificações recebidas ou coletadas são examinadas para verificação da necessidade de informações adicionais para complementação e controle de qualidade dos dados apresentados como preenchimento completo dos campos da ficha, acompanhamento dos medicamentos utilizados e evolução da suspeita de reação adversa;

**2) Estudo do caso suspeito de RAM através do levantamento bibliográfico:** A análise sistemática do caso de reação adversa é realizada através do acompanhamento do (s) medicamento (s) suspeito (s) e outros medicamentos de uso concomitante e a própria doença de base diagnosticada, do paciente em questão, tendo para isso os seguintes meios: revisão bibliográfica em livros-texto, busca de informação em banco de dados e em artigos científicos, *softwares* (Micromedex e outros) e *sites* científicos na internet;

**3) Análise da relação de causalidade:** As avaliações de causalidade ou imputabilidade são realizadas, de acordo com a metodologia recomendada pelo Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS (2000), com observação dos seguintes fatores: a) verificação da compatibilidade de tempo entre o aparecimento da reação e o uso do medicamento; b) compatibilidade entre a natureza do evento e a farmacologia do fármaco (natureza e frequência da RAM); c) plausibilidade médica ou farmacológica como sinais e sintomas; d) exames laboratoriais, anatomia patológica, mecanismo de ação, farmacocinética. Também podem ser levantadas outras causas para o evento observado. De acordo com essa análise, a reação é classificada como: definida, provável, possível, condicional, não relacionada;

**4) Análise da severidade:** Na análise da severidade das reações adversas, é utilizada a classificação adaptada a partir de Capellà et al (1998). De acordo com essa análise, a reação é classificada como: leve, moderada, grave e fatal;

**5) Codificação do (s) medicamento (s) suspeito (s) e da Reação Adversa a Medicamento:** Para o processo de codificação universal, são empregados códigos específicos para o medicamento suspeito, de acordo com a classificação ATC (*Anatomical Therapeutical Chemical Classification – WHO, 1997*) e para as reações adversas detectadas utiliza-se o WHO-ART (*World Health Organization – Adverse Reaction Terminology – WHO, 1997*) e para as doenças referidas o código em uso é a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10 (OMS, 1996);

**6) Armazenamento e análise dos dados:** Após o procedimento de classificação e conclusão do caso, ocorre sua inserção e análise no banco de dados EPI-Info versão 6.04. Os dados são armazenados nesse sistema através de um sistema hierárquico, onde são consideradas as seguintes variáveis: a) número de registro da notificação; b) sexo e idade do paciente; c) origem da notificação se hospitalar ou extra-hospitalar; d) hospital de origem; e) tipo de notificador (médico, farmacêutico, paciente, etc); f) código ATC para o (s) medicamento (s) suspeito (s); g) código ART para reação adversa; h) causalidade e severidade, realizando de forma rápida, a busca e o cruzamento dos dados inseridos no banco;

**7) Recebimento e verificação das Queixas Técnicas:** Para os problemas relativos a desvio de qualidade (Queixas Técnicas) dos medicamentos são recebidas às notificações dos mesmos, verificando lote, data de fabricação, validade, desvio (s) encontrado (s), análise de incompatibilidade e estabilidade quanto às diluições (preparo de soluções de pequeno e grande volume), segundo a literatura;

**8) Encaminhamento das notificações de Queixas Técnicas:** Verificada a fase anterior, as queixas técnicas são encaminhadas para a Vigilância Sanitária local para investigação do medicamento e/ou material médico-hospitalar.

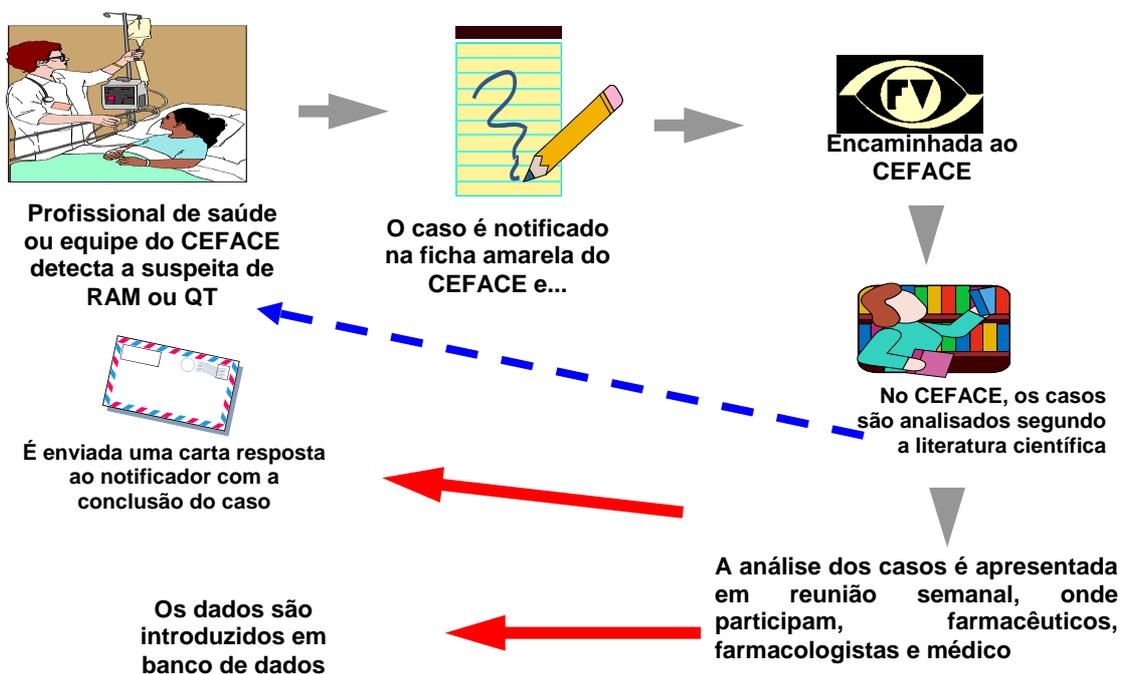


Figura 1 – Metodologia do trabalho do CEFACE.

Segundo Coelho (1996) e GPUIM (1996), a partir da estruturação e implantação do CEFACE foram propostos os seguintes objetivos: a) Estruturar e implantar o Sistema Estadual de Farmacovigilância; b) Criar um banco de dados estadual sobre reações adversas a medicamentos; c) Realizar investigações na área de Farmacovigilância; d) Estimular a preocupação e o interesse dos profissionais da saúde com o diagnóstico e a notificação de reações adversas a medicamentos; e) Capacitar pessoal em Farmacovigilância particularmente graduandos em farmácia e farmacêuticos hospitalares; f) Informar aos profissionais e à população sobre os efeitos adversos decorrentes do uso dos medicamentos; g) Desenvolver um programa de ensino da Farmacovigilância para cursos de graduação e pós-graduação na área de saúde particularmente para o Curso de Farmácia e h) Contribuir para a criação do Sistema Nacional de Farmacovigilância.

A evolução das atividades do CEFACE, a partir de sua implantação em 1996, tem sido registrar e analisar casos suspeitos de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas (QT) contribuindo assim, para o Uso Racional de Medicamentos (URM). No contexto atual, o CEFACE conta com uma equipe formada por um coordenador, um farmacêutico responsável técnico, um bolsista de trabalho, uma bolsista de extensão e acadêmicos voluntários do Curso de Farmácia.

Como atividades externas na área de estímulo à preocupação e o interesse dos profissionais da saúde com o diagnóstico e a notificação de reações adversas a medicamentos elaboradas pelo CEFACE, podem ser citadas: a promoção de oficinas, capacitação de profissionais de saúde e veiculação de fontes de informação sobre os riscos e advertências quanto ao uso de medicamentos através da distribuição de *folders* e alertas em farmacovigilância.

Na área acadêmica, o CEFACE tem colaborado de forma sistemática, em disciplinas como Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância do Curso de Farmácia da UFC, Vigilância Sanitária e Introdução à Farmácia pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR) e curso de especialização em Assistência Farmacêutica pela Escola de Saúde Pública do Ceará. Uma estreita relação tem sido promovida com o Mestrado em Ciências Farmacêuticas através da participação em projetos de dissertação na área de Farmácia Clínica (n= 6) e tese de doutorado (n=1). Outro resultado obtido dentro da

pós-graduação foi à construção em 2003, de três disciplinas na área de monitoramento de risco derivado do uso de medicamentos como: a) Métodos em Farmacovigilância; b) Mecanismo de reações alérgicas a medicamento e c) Doenças Hematológicas induzidas por medicamentos.

Para efeito de cooperação, junto à criação e implementação do Sistema Nacional de Farmacovigilância, executado pela Ufarm/ANVISA, o CEFACE tem contribuído através de medidas sugestivas publicadas em Arrais (2002), com uma posterior elaboração adicional (ANEXO C), através da Consulta Pública nº 10 de 09 de abril de 2003, da ANVISA. Também tem promovido o envio das suspeitas de notificações de RAM, já avaliadas e classificadas pelo próprio centro, como forma de alimentar o banco de dados nacional. Foi realizada a criação de um banco de dados, sendo inseridos até o momento, 1.210 notificações de RAM e 121 notificações de QT.

### **1.8. Justificativa**

De acordo com Nishiyama et al (2002), as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) têm constituído um dos problemas bem comuns e importantes na prática médica. Sua detecção, análise e prevenção são as ações básicas e o principal objetivo a ser realizado por centros de monitorização. Nesse contexto, ocorre uma necessidade de implantar e estruturar sistemas de farmacovigilância de forma universal.

Segundo a WHO (2000a), a obtenção de informações sobre RAM e problemas de desvio de qualidade pode ser melhorada em número e qualidade, se o sistema de farmacovigilância for organizado regionalmente, em especial nos países de grandes dimensões geográficas, tomando como exemplo nesse contexto, o Brasil.

Segundo Prando e Silva (2004), o Brasil é considerado o 10º mercado consumidor mundial de medicamentos, e não se têm ainda informações seguras e suficientes quanto à ocorrência de reação adversa em nossa população. Atualmente existe uma busca crescente de comunicar as RAM que se observam na prática diária, como método para aprimorar o conhecimento dos efeitos indesejáveis dos medicamentos e ao mesmo tempo realizar uma terapia farmacológica de forma segura.

Os nove anos de trabalho desenvolvido pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE), têm buscado concentrar um grande volume dessas informações relevantes acerca dos riscos advindos da terapia medicamentosa, sendo interessante avaliar o impacto desse serviço nas questões relacionadas à promoção do Uso Racional de Medicamentos (URM). A avaliação do serviço pode ser demonstrada através da análise das notificações de RAM e Queixas Técnicas (QT) enviadas ao CEFACE, adicionando-se nesse parâmetro, a identificação e inserção dos excipientes farmacêuticos como possíveis causadores de reação adversa, levantados por Napke (2004).

Com esse fim, a presente dissertação se propõe a relatar e descrever de forma crítica e consciente, as atividades desenvolvidas pelo CEFACE como um relato de experiência, tendo um foco principal na análise de casos notificados de RAM e QT.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar as notificações de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas (QT) enviadas e analisadas pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE) durante os seus nove anos de funcionamento voltados para o contexto da Saúde Pública e do Uso Racional de Medicamentos.

### **2.2. Objetivos específicos**

1. Avaliar a evolução do número de notificações de RAM e QT por notificação espontânea e busca ativa ano a ano encaminhada ao CEFACE e seu impacto no serviço;
2. Descrever as características dos indivíduos que padecem de RAM quanto ao sexo e idade, origem dessas notificações, tipo de notificador, órgão/sistema acometido, RAM detectada e o (s) medicamento (s) envolvido (s);
3. Identificar o perfil das RAM quanto à causalidade e severidade e quanto ao mecanismo de ação;
4. Descrever e avaliar o perfil de notificações relativas à Queixa Técnica.
5. Identificar e avaliar o envolvimento dos excipientes farmacêuticos nos casos de RAM notificados ao CEFACE;

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. Procedimento metodológico

##### 3.1.1. Desenho e local do estudo

O estudo foi do tipo exploratório, descritivo, realizado através da análise do banco de dados do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE), unidade vinculada ao Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará (UFC), no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2005.

##### 3.1.2. Aspecto Geral das Notificações – RAM e QT

Durante a exploração do banco de dados, foi avaliado o número total de notificações de RAM e QT referente aos casos notificados de RAM encaminhados ao CEFACE, no período de 01 de janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2005.

##### 3.1.3. Variáveis exploradas para RAM

As variáveis exploradas para notificações de RAM foram: características dos pacientes como sexo (masculino e feminino) e idade (em anos), origem da notificação (hospitalar e extrahospitalar), notificador (notificação espontânea e busca ativa), medicamento (s) envolvido (s) na reação, RAM notificada.

Para o tipo de RAM notificada foram feitas as seguintes classificações: a) Mecanismo de ação, segundo Rawlins & Thompson (1998); b) Causalidade (*WHO*, 2002) e c) Severidade (*WHO*, 2002).

##### a) Classificação quanto ao mecanismo de ação (Rawlins & Thompson, 1991)

- REAÇÃO TIPO A: Resultante de uma ação e um efeito farmacológico exagerado, mas por um lado normais, de um fármaco administrado a doses terapêuticas usuais. Este efeito diferente pode ser devido a causas farmacêuticas (quantidade de

fármaco e quantidade de liberação), farmacocinéticas (variações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e farmacodinâmicas (por variabilidade na sensibilidade do receptor ou nos mecanismos homeostáticos que condicionam o efeito farmacológico). Geralmente dependem da dose.

- REAÇÃO TIPO B: São efeitos totalmente aberrantes que não são esperados pelas propriedades farmacológicas de um medicamento administrado em dose terapêutica habitual, em um paciente cujo organismo faz um processamento farmacocinético normal do fármaco administrado.

- REAÇÃO TIPO C: Relacionadas com a frequência basal de doenças. Evolução rápida de casos. Causa: tratamentos prolongados com medicamentos. Ex: aminoglicosídeos, analgésicos.

#### b) Classificação quanto à causalidade (WHO, 2002)

*Definida:* um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, ocorrendo em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e que não pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas; a resposta à retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível e o evento deve ser farmacologicamente definido, utilizando-se um procedimento de re-introdução, se necessário.

*Provável:* um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído à doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas, e que segue uma resposta clinicamente razoável após a retirada. A informação de reintrodução não é necessária para completar esta definição.

*Possível:* um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, mas que poderia também ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. A informação sobre a retirada do medicamento pode ser ausente ou não clara.

*Condicional*: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, relatados como um evento adverso, sobre o qual são essenciais mais dados para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob observação.

*Não-Relacionada*: um evento clínico sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada porque a informação é insuficiente ou contraditória, e que não pode ser suplementada ou verificada.

#### c) Classificação quanto à severidade (WHO, 2002)

*Leve*: não requerer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão da droga.

*Moderada*: exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.

*Grave*: potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estada de pacientes já internados.

*Fatal*: contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

#### 3.1.4. Variáveis exploradas para QT

Para as variáveis relacionadas à Queixa Técnica, foram consideradas à origem da notificação (hospitalar e extrahospitalar), tipo de queixa técnica, medicamento e/ou material médico-hospitalar envolvido e tipo de notificador.

#### 3.1.5 Estudo relacionado aos excipientes farmacêuticos de risco para RAM

Também foi avaliado o envolvimento dos excipientes farmacêuticos implicados nos casos de RAM notificados e presentes no banco de dados no período analisado. Para isso foi feito um levantamento desses excipientes de risco, a partir dos 11 medicamentos

mais vendidos no Brasil, de acordo com o *International Marketing Service* (IMS, 2004) no período de Novembro/02 a Novembro/03. Foram considerados apenas os 11 medicamentos dessa lista, por conta da existência de um grande número de produtos farmacêuticos brasileiros comercializados. Posteriormente, foram realizadas as seguintes etapas:

- a) Descrição em ordem decrescente de vendas e nome genérico do produto, sendo associado este último ao seu laboratório produtor previamente identificado por códigos (por exemplo: A, B, C, D, E, F, G, H e I);
- b) A consulta bibliográfica sobre as apresentações, formas farmacêuticas e composições farmacêuticas comercializadas no Brasil foi realizada no período de Agosto a Setembro/04 utilizando-se como fontes de informação: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF, 2004), *site* e Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC) do laboratório produtor, ficha técnica do produto disponível no *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2004).

Na fase de identificação dos excipientes de risco, foi realizada a seguinte etapa:

- a) Levantamento dos excipientes como possíveis causadores de reação adversa, segundo a literatura científica internacional no *Medline* e *Lilacs* através da (s) palavra (s) chave (s): *excipients, risk, side effects*.

## **3.2. Organização dos dados**

### **3.2.1. Notificações de Reação Adversa a Medicamentos e Queixa Técnica**

Para uma adequada exploração dos dados, as variáveis obtidas do banco de dados, provenientes das notificações de RAM e QT foram organizadas de forma anual, no decorrer do período de janeiro de 1997 a dezembro de 2005 com execução dos comandos SELECT e FREQU do Programa EPI-Info 6.04.

Para o estudo dos excipientes farmacêuticos, a organização foi feita pelas especialidades e suas formas farmacêuticas, formulação do produto e seus excipientes, laboratório produtor, identificação desse (s) excipiente (s) como de risco na literatura e por último, o (s) excipiente (s) farmacêutico (s) de risco identificado e implicado no banco de dados de RAM.

### **3.3. Classificação dos dados**

#### **3.3.1. Critérios de classificação**

Os medicamentos foram classificados de acordo com o 1º nível (Sistema ou órgão onde o medicamento atua) do *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index*, desenvolvido pelo *Norwegian Medicinal Depot*, recomendado pelo *WHO-Drug Utilization Research Group* (WHO, 2002). Para as reações adversas utilizou-se o *Adverse Reaction Terminology (ART)*, terminologia na versão em português, elaborada para ser utilizada no Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2002; WHO, 1995).

Foi adotada a classificação 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 a causalidade e, *leve, moderada, grave e fatal* para a severidade” (OMS, 2000, p. 30 e 31).

### **3.4. Aspectos éticos**

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará (UFC) e recebeu a autorização do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) do Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem (FFOE) da UFC para exploração dos dados. Vale ressaltar que, os dados serão publicados de forma agregada para melhor entendimento.

### **3.5. Análise estatística**

O banco do CEFACE foi estruturado através do Programa Epi-Info 6.04, sendo composto por comandos para seleção das variáveis a serem analisadas (SELECT) e cálculo de suas frequências (FREQ). Portanto, para possibilitar a análise das notificações referentes à RAM e QT foram consideradas as frequências absolutas e relativas, bem como, as porcentagens para cada variável estudada (vide pág. 29).

Em relação à identificação dos excipientes de risco na literatura e sua detecção no banco de dados de RAM do CEFACE, foi realizada de forma descritiva e em percentual, respectivamente.

#### 4. RESULTADOS

Para o período do estudo analisado, de 01 de janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2005, o CEFACE registrou 1.293 notificações. Destas, 1.172 (90,6%) eram casos suspeitos de RAM e 121 (9,4%) QT (TABELA 1).

TABELA 1 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) e Queixa Técnica (QT) (CEFACE, janeiro/1997 a dezembro/2005).

Tipo de Notificação	N	%
Reação Adversa a Medicamentos	1.172	90,6
Queixas Técnicas	121	9,4
<b>TOTAL</b>	<b>1.293</b>	<b>100,0</b>

Quanto à evolução ano a ano das notificações de Reação Adversa a Medicamentos, foram encaminhadas ao CEFACE: 186 casos em 1997 (117 por notificação espontânea e 69 por busca ativa); 70 casos em 1998 (30 por notificação espontânea e 40 por busca ativa); 216 casos em 1999 (111 por notificação espontânea e 105 por busca ativa); 171 casos em 2000 (106 por notificação espontânea e 65 por busca ativa); 139 casos em 2001 (46 por notificação espontânea e 93 por busca ativa); 143 casos em 2002 (55 por notificação espontânea e 88 por busca ativa); 101 casos em 2003 (32 por notificação espontânea e 69 por busca ativa); 137 casos em 2004 (30 por notificação espontânea e 107 por busca ativa) e 84 casos em 2005 (20 por notificação espontânea e 64 por busca ativa) (GRÁFICO 1).

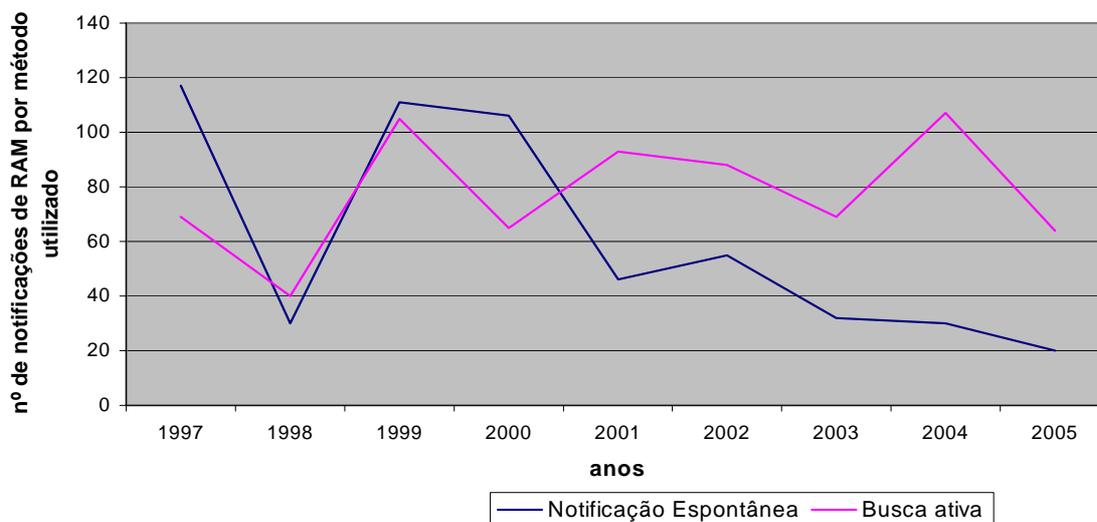


GRÁFICO 1 – Distribuição ano a ano das notificações de Reação Adversa a Medicamentos segundo o método empregado. CEFACE, 1997-2005.

Com relação às notificações de Queixas Técnicas: 04 casos em 1997; 12 casos em 1998; 44 casos em 1999; 03 casos em 2000; 02 casos em 2001; 12 casos em 2002; 20 casos em 2003; 04 casos em 2004 e 21 casos em 2005. Todas foram por notificação espontânea (GRÁFICO 2).

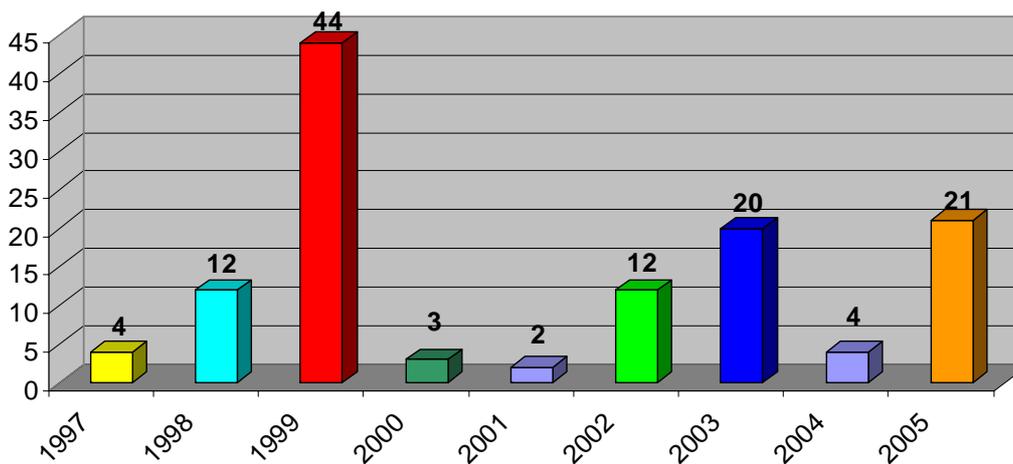


GRÁFICO 2 – Distribuição das notificações de Queixas Técnicas. CEFACE, 1997-2005.

#### 4.1. Análise das notificações de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas (QT)

Foram analisadas pelo CEFACE, 1.172 notificações de Reação Adversa a Medicamentos (RAM). Dessas, 736 (62,7%) foram referentes ao sexo feminino, 433 (37%) relacionadas ao sexo masculino e três casos não constavam informação (TABELA 2).

TABELA 2 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos por sexo (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

SEXO	N	%
Masculino	433	37,0
Feminino	736	62,7
Não informado	03	0,3
<b>TOTAL</b>	<b>1.172</b>	<b>100,0</b>

Em relação à faixa etária, a mais acometida por RAM foi a de 21 a 30 anos (n=208; 17,7%), seguida da faixa etária de 01 a 10 anos (n=194; 16,5%); 31 a 40 anos (n= 194; 16,5%); 11 a 20 anos (n=139; 12,0%); maiores de 60 anos (n=118; 10,0%); 41 a 50 anos (n=110; 9,4%); 51 a 60 anos (n=94; 8,0%); menores de 01 ano (n=64; 5,4 %). Cinquenta e um casos não constavam informação (4,5%) (TABELA 3).

TABELA 3 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos de acordo com a faixa etária. (CEFAC, janeiro/97 a dezembro/05).

FAIXA ETÁRIA (em anos)	N	%
< 01	64	5,4
01 – 10	194	16,5
11 – 20*	139	12,0
21 – 30	208	17,7
31 – 40	194	16,5
41 – 50	110	9,4
51 – 60	94	8,0
>60	118	10,0
Não informado	51	4,5
<b>TOTAL</b>	<b>1.172</b>	<b>100,0</b>

\*Nessa faixa etária, n= 11 (aproximadamente 22%), corresponderam a casos do tipo grave de um total de 51 casos graves.

A maioria das notificações foi realizada por Busca Ativa (BA) (n=695; 59,3%); incluídas as notificações de revista, seguida da Notificação Espontânea (NE) (n=474; 40,4%), assim distribuída: a) Médico (n= 117; 24,5%); b) Farmacêutico (n=194; 41%); c) Enfermeira (n= 121; 25,3%); d) Paciente (n=21; 4,4%); Outros (n=21). Três casos de RAM (0,3%) não constavam o tipo de notificador (TABELA 4 e TABELA 5).

TABELA 4 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos, segundo o tipo de notificação (CEFAC, janeiro/97 a dezembro/05).

TIPO DE NOTIFICAÇÃO	N	%
Notificação Espontânea	474	40,4
Busca ativa*	695	59,3
Não informado	03	0,3
<b>TOTAL</b>	<b>1.172</b>	<b>100,0</b>

\*Quatro notificações foram coletadas em revistas.

TABELA 5 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos, segundo o tipo de notificador (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

TIPO DE NOTIFICADOR*	N	%
Médico	117	24,7
Farmacêutico	194	41,0
Enfermeira	121	25,5
Paciente	21	4,4
Outros**	21	4,4
<b>TOTAL</b>	<b>474</b>	<b>100,0</b>

\*Notificações referentes a suspeita de Reação Adversa a Medicamento enviada ao CEFACE de forma espontânea.

\*\* Acadêmicos de farmácia (04), familiares (03), auxiliares de enfermagem (14).

Quanto à origem, 1.003 (85,6%) notificações de RAM foram provenientes de instituições hospitalares e 165 (14,1%) foram provenientes do meio extrahospitalar. Quatro notificações não constavam à origem. As notificações oriundas do meio extrahospitalar ficaram distribuídas da seguinte forma: Quatro casos relatados em revista (2,4%), vinte casos (12,1%) foram identificados como oriundos de Farmácia Comercial, 53 (32,1%) da comunidade e 88 (53,3%) como outros (TABELA 6).

TABELA 6 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos segundo a origem (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

ORIGEM	N	%
Hospitalar	1.003	85,6
Extrahospitalar*	165	14,1
Não informada	04	0,30
<b>TOTAL</b>	<b>1.172</b>	<b>100,0</b>

\*Estabelecimento farmacêutico (n=20): farmacêuticos. Revista (n=04). Comunidade (n=53).

Outros (n=88): acadêmicos de Farmácia (35), profissionais de saúde extrahospitalares (41), familiares (12).

As notificações referentes às instituições hospitalares tiveram a seguinte distribuição: Hospital público (n=956; 81,6%); Hospital privado (n= 52; 4,4%) e outros (n=164; 14,0%) (TABELA 7).

TABELA 7 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamentos de acordo com a instituição notificadora (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

INSTITUIÇÃO NOTIFICADORA	N	%
Hospital Público*	956	81,6
Hospital Privado**	52	4,4
Outros	164	14,0
<b>TOTAL</b>	<b>1.172</b>	<b>100,0</b>

\* Hospital de Messejana (HM) (n=210); Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) (n=332); Hospital Distrital Nossa Senhora da Conceição (HDNSC) (n=72); Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) (n=212); Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) (n=96); Hospital Distrital Maracanaú (HDMM) (n=05); Hospital de Iguatu (n=10); Hospital Geral de Fortaleza (HGF) (n=02); Instituto Dr José Frota (IJF) (n=06); Hospital de Icapuí (n=05); Gonzaguinha da Barra (n=03), Hospital Geral Waldemar Alcântara (HGWA) (n=01); Hospital São Gonçalo (n=01); Hospital Municipal Jaime Osterno (n=01).

\*\* Hospital São Mateus (HSM) (n=05); Hospital Regional UNIMED (n=47).

Os dados relacionados ao Grupo Terapêutico (GT) foram ordenados de acordo com o 1º nível do *Anatomic Therapeutic Chemical* (ATC) e seu maior envolvimento nas suspeitas de RAM. Um total de 14 grupos terapêuticos estava envolvido nas suspeitas de RAM. O grupo terapêutico mais notificado foi o dos anti-infecciosos de uso sistêmico (GT **J**) (n=758; 40%), seguido do grupo que atua no Sistema Nervoso Central (GT **N**) (n=535; 27%), Sistema Cardiovascular (GT **C**) (n=164; 8,4%), Sistema Alimentar, Metabolismo (GT **A**) (n=107; 5,4%), Sistema Músculo esquelético (GT **M**) (n=83; 4,2%), Sistema Sangue e órgãos hematopoiéticos (GT **B**) (n=64; 3,3%), Sistema Respiratório (GT **R**) (n=64; 3,3%), Terapia antineoplásica (GT **L**) (n= 44; 2,2%), Parasitologia (GT **P**) (n= 42; 2,1%), Hormônios de uso sistêmico, com exceção para os sexuais (GT **H**) (n= 27; 1,4%), Vários (GT **V**) (n=26; 1,3%), Sistema Genitourinário e hormônios sexuais (GT **G**) (n=24; 1,2%), Preparações Dermatológicas (GT **D**) (n= 14; 0,7%), Órgãos sensoriais (GT **S**) (n=08; 0,4%) (TABELA 8).

TABELA 8 – Distribuição do (s) medicamento (s) envolvido (s) nas notificações de Reação Adversa a Medicamentos de acordo com o grupo terapêutico – 1º nível ATC (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

CLASSIFICAÇÃO ATC 1º NÍVEL (Grupo anatômico principal)	N	%
A- Trato alimentar e metabolismo	107	5,4
B- Sangue e órgãos hematopoiéticos	64	3,3
C- Sistema cardiovascular	164	8,4
D- Preparações dermatológicas	14	0,7
G- Sistema Genitourinário e hormônios sexuais	24	1,2
H- Sistema hormonal, exceto hormônios	27	1,4
J- Antiinfeciosos de uso sistêmico	758	40,0
L- Agentes antineoplásicos e imunossupressores	44	2,2
M- Sistema muscular – esquelético	83	4,2
N- Sistema nervoso	535	27,0
P- Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	42	2,1
R- Sistema respiratório	64	3,3
S- Órgãos sensoriais	08	0,4
V- Vários	26	1,3
Não consta informação	13	0,6
<b>TOTAL</b>	<b>1.973</b>	<b>100,0</b>
Média de medicamentos envolvidos/notificação	<b>1,7 medicamentos/notificação</b>	

Um total de 1.973 medicamentos estava envolvido nas notificações de Reações Adversas a Medicamentos. A média foi de 1,7 medicamentos envolvidos/notificação (TABELA 8). Na Tabela 9 são demonstrados os medicamentos com maior número de notificações (TABELA 9).

TABELA 9 – Distribuição dos fármacos mais envolvidos nas notificações de Reação Adversa a Medicamento (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

FÁRMACO*	N	%
Oxacilina	160	8,1
Morfina	148	7,5
Cefazolina	103	5,2
Dipirona	81	4,1
Bupivacaína	63	3,2
Ceftriaxona	58	3,0
Vancomicina	56	3,0
Cefalotina	44	2,2
Captopril	41	2,1
Penicilina benzatina cristalina	33	1,7
Ranitidina	29	1,5
Paracetamol	24	1,2
Diclofenaco sódico	24	1,2
Midazolam	21	1,1
Gentamicina	20	1,0
Cefepime	19	1,0
Diazepam	19	1,0
Sufentanila	19	1,0
Ciprofloxacina	14	1,0
Fentanil	14	1,0
Nifedipina	14	1,0
Outros	607	31,0
<b>TOTAL</b>	<b>1.973</b>	<b>100,0</b>

\*Foram considerados os fármacos mais envolvidos com percentual  $\geq 1\%$ .

Dentre os tipos de associações em doses fixas (n=19) responsáveis pela notificação de RAM, foram identificadas as seguintes: a) Ácido acetilsalicílico + cafeína (n= 01); b) Ampicilina + sulbactam (n= 02); c) Imipenem + cilastatina (n= 08); d) Paracetamol + codeína (n= 04); d) Sulfametaxazol + trimetoprima (n= 10); e) Desogestrel + etinilestradiol (n= 01); f) Fenilefrina + ácido acetilsalicílico (n=01); g)

Fenilpropanolamina + associação não especificada (n= 01); h) Gestodeno + etinilestradiol (n= 01); i) Estradiol + algestona (n= 01); j) Piracetam + cinarizina (n= 01); l) Progesterona + estrogênio (n= 01); m) Paracetamol + propifenazona (n= 01); n) Rifampicina + isoniazida (n= 04); o) Sulpirida + bromazepam (n= 01); p) soro fisiológico + cloreto de benzalcônio (n= 01); q) Piperacilina + tazobactam (n= 01); r) Levonogestrel + etinilestradiol (n= 03); s) Escopolamina + dipirona (n= 02) (TABELA 10).

TABELA 10 – Distribuição das associações de doses fixas envolvidas nas notificações de Reações Adversas a Medicamento (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

ASSOCIAÇÕES DE DOSES FIXAS*	Nº de casos Notificados	%
Ácido acetilsalicílico + cafeína	01	1,0
Ampicilina + sulbactam	02	2,0
Imipenem + cilastatina	08	8,0
Paracetamol + codeína	04	4,0
Sulfametaxazol + trimetoprima	10	10,0
Desogestrel + etinilestradiol	10	10,0
Fenilefrina + ácido acetilsalicílico	01	1,0
Fenilpropanolamina + associação não especificada	01	1,0
Gestodeno + etinilestradiol	01	1,0
Estradiol + algestona	01	1,0
Piracetam + cinarizina	01	1,0
Progesterona + estrogênio	01	1,0
Paracetamol + propifenazona	01	1,0
Rifampicina + isoniazida	04	4,0
Sulpirida + bromazepam	01	1,0
soro fisiológico + cloreto de benzalcônio	01	1,0
Piperacilina + tazobactam	01	1,0
Levonogestrel + etinilestradiol	03	3,0
Escopolamina + dipirona	02	2,0
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>

\*Foram consideradas associações de doses fixas com percentual  $\geq 1\%$ .

Foram totalizados 28 sistemas/órgãos acometidos por Reação Adversa a Medicamento nas notificações coletadas no Centro de Farmacovigilância do Ceará com 2.013 manifestações. O órgão mais afetado foi à pele (n=983; 48,5%), seguido dos distúrbios do estado geral (n=298; 15%). Os distúrbios do colágeno foram o menos notificado (n=02; 0,1%) (TABELA 11).

A relação de causalidade entre o (s) medicamento (s) e o surgimento da RAM presente nas notificações (n=1.172) coletadas do banco de RAM, ficou assim distribuída: a) *Definida* (n= 156; 13,3%); b) *Provável* (n= 517; 44,1%); c) *Possível* (n= 365; 31,2%); d) *Condicional* (n= 75; 6,4%); e) *Não relacionada* (n= 56; 4,7%) e f) Não Constava Causalidade (NCC) (n= 03; 0,3%) (TABELA 12).

TABELA 11 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento por sistema/órgão afetado (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

SISTEMA/ÓRGÃO AFETADO*	N	%
<b>Afecções da pele e distúrbios afins</b>	983	48,5
<b>Distúrbios do estado geral</b>	298	15,0
<b>Distúrbios do Sistema Gastrointestinal</b>	159	8,0
<b>Distúrbios dos Sistemas Nervoso Central e Periférico</b>	113	5,6
<b>Distúrbios do Sistema Vasculares Extra Cardíaco</b>	68	3,4
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso Autônomo</b>	67	3,3
<b>Distúrbios do Sistema Respiratório</b>	64	3,2
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	59	3,0
<b>Distúrbios do Sistema Cardiovascular</b>	25	1,2
<b>Distúrbios da visão</b>	22	1,1
<b>Distúrbios do fígado e da vesícula biliar</b>	22	1,1
<b>Distúrbios das plaquetas, sangramentos e coagulação</b>	20	1,0
<b>Outros**</b>	113	5,6
<b>TOTAL</b>	<b>2.013</b>	<b>100,0</b>

\*Foram considerados os sistemas/órgãos afetados com percentual de notificações de Reação adversa a Medicamentos  $\geq 1\%$ .

\*\*Outros: Distúrbios do metabolismo e da nutrição (15); Distúrbios da frequência e do ritmo cardíaco (14); Distúrbios das células brancas (14); Distúrbios do sistema urinário (10); Termos secundários (08); Afecções da musculatura esquelética (08); Distúrbios endócrinos (07); Distúrbios dos órgãos dos sentidos (07); Distúrbios dos aparelhos coclear e vestibular (06); Distúrbios do aparelho reprodutor feminino (06); Termos específicos de intoxicação (04);

Distúrbios do aparelho reprodutor masculino (03); Distúrbios das células sanguíneas vermelhas (03); Distúrbios fetais (03); Reações locais ao tratamento (03); Distúrbios do colágeno (02).

TABELA 12 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento quanto à relação de causalidade (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

CAUSALIDADE	N	%
<i>Definida</i>	156	13,3
<i>Provável</i>	517	44,1
<i>Possível</i>	365	31,2
<i>Condicional</i>	75	6,4
<i>Não relacionada</i>	56	4,7
Não informada	03	0,3
<b>TOTAL</b>	<b>1.172</b>	<b>100,0</b>

Em relação à classificação da severidade, as RAM foram assim distribuídas: a) *Leve* (n= 369; 32%); b) *Moderada* (n= 613; 52,2%); c) *Grave* (n= 51; 4,4%); d) *Fatal* (n= 05; 0,4%) e Não Constava Severidade (NCS) (n= 134; 11%) (TABELA 13). No item NCG, foram correspondidas àquelas reações classificadas como: *condicional*, *não relacionada* e não informada, onde não houve o desfecho para a suspeita de RAM, isto é, a severidade.

TABELA 13 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento quanto à relação de gravidade (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

SEVERIDADE	N	%
<i>Leve</i>	369	32,0
<i>Moderada</i>	613	52,2
<i>Grave</i>	<b>51</b>	4,4
<i>Fatal</i>	<b>05</b>	0,4
Não informada	134	11,0
<b>TOTAL</b>	<b>1.172</b>	<b>100,0</b>

Quanto ao tipo de reação adversa, para a classificação de Rawlins & Thompson, foram detectados 1.036 casos do tipo A (88%) e 91 casos do tipo B (8%). Não houve classificação para a reação do tipo C. Quarenta e cinco casos não foram possíveis para essa classificação (4%) (TABELA 14).

TABELA 14 – Distribuição das notificações de RAM quanto à classificação de Rawlins e Thompson (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

TIPO DE REAÇÃO (Rawlins e Thompson)	N	%
A	1.036	88,0
B	91	8,0
Não classificável	45	4,0
<b>TOTAL</b>	<b>1.172</b>	<b>100,0</b>

No estudo do banco de dados de Queixas Técnicas (QT) enviadas ao Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE) foram coletadas 121 notificações. A maioria foi proveniente do meio hospitalar (99,2%; n=120). A notificação referente à origem extrahospitalar encaminhada ao CEFACE foi de atendimento ambulatorial. Das 120 notificações hospitalares, o maior número de notificações foi enviado por Hospital Público (n=101; 84%). Dentre os tipos de Queixas Técnicas mais encaminhados foram: mudança de coloração (n=57; 47,1%) e falta de eficácia (n=27; 22,3%) (QUADRO 4 e 5). Outras Queixas Técnicas também foram identificadas e distribuídas no Quadro 6. A formação de precipitado foi encontrada em 13 notificações e à presença de corpo estranho em quatro. Os medicamentos mais envolvidos na falta de eficácia foram os anestésicos, dentre eles a bupivacaína (n=12) e a lidocaína (n=06) (em destaque). As notificações foram 100% espontâneas. Os notificadores responsáveis pelas notificações distribuíram-se em: a) Médico (n=22); b) Farmacêutico (n=22); c) Enfermeira (n= 68); d) Paciente (n= 1); e) Outros (n=08) (auxiliar de enfermagem; n=05 e familiar; n=03).

Foram encontradas duas Queixas Técnicas relativas ao erro de descrição na rotulagem quanto à quantidade de unidades encontradas nas embalagens do produto.

QUADRO 4 – Distribuição das notificações de Queixa Técnicas (QT) quanto à mudança de coloração e o (s) produto (s) mais envolvido (s) (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

Tipo de Queixa Técnica	Produto (s) mais envolvido (s)	N (n=57)
Mudança de coloração	Frutose + KCl 10% + aminofilina	02
	Frutose + KCl 10% + NaCl 20% + aminofilina	14
	Frutose + NaCl 20% + aminofilina	02
	Glicose + KCl 10% + aminofilina + NaCl 20%	02
	Glicose + KCl 10% + aminofilina	01
	Glicose + dobutamina	02
	Glicose + diazepam	01
	Ranitidina	02
	Soro fisiológico + fenoterol	01
	Soro fisiológico + aminofilina	01
	Soro fisiológico + aminofilina + KCl 10%	01
	Soro fisiológico + aminofilina + NaCl 20% + KCl 10%	01
	Soro fisiológico + Epinefrina	01
	S.fisiológico + Ipratrópio + fenoterol	01
	Soro fisiológico + diazepam	01
	Vancomicina	06
	Vitamina C	01
	Fitomenadiona	01
	Fenoterol	01
Adrenalina	01	
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	

QUADRO 5 – Distribuição das notificações de Queixa Técnicas (QT) quanto à falta de eficácia e o (s) produto (s) mais envolvido (s) (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

Tipo de Queixa Técnica	Produto (s) mais envolvido (s)	N (n=27)
Falta de eficácia	Bisacodil comprimido	01
	<b>Bupivacaína pesada</b>	<b>03</b>
	Ceftriaxona	01
	Digoxina	01
	Heparina sódica 5.000UI	01
	Insulina NPH 100UI	01
	Insulina Regular	01
	<b>Lidocaína 1%</b>	<b>04</b>
	Midazolam	01
	<b>Neocaína pesada (bupivacaína + glicose)</b>	<b>09</b>
	Nitroprussiato de sódio	01
	<b>Lidocaína 2%</b>	<b>02</b>
	Penicilina cristalina	01
	<b>TOTAL</b>	<b>27</b>

QUADRO 6 – Distribuição das notificações de Queixa Técnicas (QT) quanto a outros problemas e o (s) produto (s) mais envolvido (s) (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

Tipo de Queixa Técnica	Produto (s) mais envolvido (s)	N (n=37)
Alteração física	Ácido valpróico	01
Alteração da diluição	Penicilina G Benzatina (1.200.000UI)	01
Desprendimento da borracha de vedação	Hidrocortisona	01
Erro de descrição na rotulagem	Seringa de 20 ml Seringa de 5ml s/ agulha	03
Falta de gotejamento	Equipo macrogotas	01
Formação de precipitado	1. Soro glicosado 5% com aminofilina/KCl 10%/Sulfato de magnésio 2. Ceftriaxona 3. Sulfato de magnésio 50% 4. Tiopental sódico 5. Citarabina 6. Vancomicina 7. KCl 10%	13
Irritação das mãos	Clorexidina	01
Líquido de difícil aspiração	Medroxiprogesterona	07
Obstrução do extensor (material médico-hospitalar)	Material médico-hospitalar tipo extensor	01
Presença de corpo estranho	1. Ceftazidima 2. Sulfato de amicacina 3. Oxacilina	04
Presença de vazamento na conexão	Seringa de 1ml	02
Líquido de difícil diluição	Imunoglobulina humana	01
Provável contaminação (reação pirogênica)	Glicose 5%	01
	<b>TOTAL</b>	<b>37</b>

#### 4.2. Perfil das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave.

O número de notificações de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave correspondeu a 51 casos, 4,4% do total de notificações de RAM (n=1.172). Nessas notificações analisadas, o maior grupo acometido quanto ao sexo foi o feminino, com 51% dos casos (n=26) (TABELA 15). A faixa etária com maior prevalência foi a de 11-21 anos tendo um percentual igual a 21,5% (TABELA 16). A maioria das notificações foi realizada por busca ativa (n=26; 51%) (TABELA 17). Nas notificações efetuadas por notificação espontânea (n=25), 12 foram enviadas por profissional farmacêutico correspondendo a um percentual de 48% (TABELA 18).

TABELA 15 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave quanto ao sexo (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

SEXO	N	%
MASCULINO	25	49,0
FEMININO	26	51,0
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>

TABELA 16 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave quanto à faixa etária (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

FAIXA ETÁRIA (em anos)	N	%
< 01	04	8,0
01 – 10	05	9,8
11 – 20	10	19,6
21 – 30	04	8,0
31 – 40	09	17,0
41 – 50	04	8,0
51 – 60	06	12,0
> 60	08	15,6
Não informado	01	2,0
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>

TABELA 17 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave segundo o tipo de notificação (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

TIPO DE NOTIFICAÇÃO	N	%
Notificação espontânea	25	49,0
Busca ativa	26	51,0
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>

TABELA 18 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave segundo o tipo de notificador (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

TIPO DE NOTIFICADOR*	N	%
Médico	07	28,0
Farmacêutico	12	48,0
Enfermeira	03	12,0
Paciente	02	8,0
Outros**	01	4,0
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

\* Notificações referentes a suspeita de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave enviadas ao CEFACE de forma espontânea (n=25).

\*\* Acadêmico de farmácia (n=1).

A maior parte das notificações foi originada do ambiente hospitalar (n=49), sendo o restante de origem extrahospitalar (n=02) (TABELA 19). Dentre às instituições hospitalares notificadoras, foi encontrado um percentual maior para as públicas (90,0%). Apenas uma notificação (2%) foi proveniente de instituição hospitalar privada (TABELA 20).

TABELA 19 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave segundo a origem (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

ORIGEM	N	%
Hospitalar	49	96,0
Extrahospitalar	01	2,0
Outros	01	2,0
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>

TABELA 20 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave por instituição notificadora (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

INSTITUIÇÃO NOTIFICADORA	N	%
Hospital Público	46	90,0
Hospital Privado	01	2,0
Não informado	04	8,0
<b>TOTAL</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>

Pode haver envolvimento dos medicamentos referidos na Tabela 21, em mais de um caso de Reação Adversa a Medicamentos. A média de medicamentos envolvidos em casos de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave foi de 1,3 medicamento/notificação. Desse modo, foi considerado para resultado e discussão um percentual igual ou maior que 3%: a) Penicilina (12,9%); b) Fenobarbital (6%); c) Diclofenaco, Digoxina, Dipirona, Fenitoína (4,4%) e d) Carbamazepina, Etoposido, Furosemida, Tiabendazol, Warfarina cada um com 3,0%. Dentro do item outros (n= 33), foi detectado o envolvimento de um contraste radiológico (urografia), como o único elemento condicionado ao diagnóstico.

TABELA 21 – Distribuição dos fármacos mais envolvidos nas notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

FÁRMACO*	N	%
Carbamazepina	02	3,0
Diclofenaco	03	4,4
Digoxina	03	4,4
Dipirona	03	4,4
Etoposido	02	3,0
Fenitoína	03	4,4
Fenobarbital	04	6,0
Furosemida	02	3,0
Penicilina	09	12,9
Tiabendazol	02	3,0
Warfarina	02	3,0
Outros**	33	48,5
<b>TOTAL</b>	<b>68</b>	<b>100,0</b>
<b>Média de 1,3 medicamentos envolvidos/notificação de RAM do tipo grave</b>		

\*Foram considerados os fármacos mais envolvidos com percentual  $\geq 3\%$ .

**\*\*Medicamentos com n=01:** Ácido acetilsalicílico; amicacina; aminofilina; ampicilina; anfotericina B; cetoprofeno; diazepam; docetaxel; dopamina; mebendazol; meloxicam; metildopa; oxacilina; rifampicina; urografina; vancomicina; xarope de ipeca; clemastina; etionamida; lorazepam; insulina; isoniazida; prednisona; cimetidina; lincomicina; cloridrato de paroxetina; pirazinamida, ceftriaxona, dapsona, levonorgestrel, metronidazol, misoprostol, sulfato de magnésio.

Em relação à detecção do sistema/ órgão afetado, foi encontrado uma prevalência de 28,0% (n=24) para as afecções da pele e distúrbios afins seguido dos distúrbios do estado geral (n=14; 16%); distúrbios do sistema respiratório (n=11; 13,0%); distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico (n= 06; 7,0%). O restante dos sistemas/órgãos afetados em conjunto totalizou aproximadamente 37% das manifestações ocorridas (n= 32) (TABELA 22). Pode ser observado o acometimento de mais de sistema/órgão, em alguns casos de indivíduos com RAM notificados ao CEFACE.

TABELA 22 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave por sistema/órgão afetado (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

Sistema/órgão afetado*	N	%
<b>Afecções da pele e distúrbios afins</b>	24	28,0
<b>Distúrbios do estado geral</b>	14	16,0
<b>Distúrbios do Sistema Gastrointestinal</b>	03	3,4
<b>Distúrbios dos SNC e Periférico</b>	06	7,0
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso Autônomo</b>	04	4,7
<b>Distúrbios do Sistema Respiratório</b>	11	13,0
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	01	1,1
<b>Distúrbios da visão</b>	01	1,1
<b>Distúrbios do fígado e da vesícula biliar</b>	02	2,2
<b>Distúrbios das plaquetas, sangramentos e coagulação</b>	03	3,4
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>	01	1,1
<b>Distúrbios das células brancas</b>	02	2,2
<b>Distúrbios do sistema urinário</b>	02	2,2
<b>Termos secundários</b>	04	4,7
<b>Distúrbios dos aparelhos coclear e vestibular</b>	01	1,1
<b>Termos específicos de intoxicação</b>	02	2,2
<b>Distúrbios do colágeno</b>	01	1,1
<b>Distúrbios fetais</b>	02	2,2
<b>Distúrbios do sistema cardiovascular</b>	02	2,2
<b>Distúrbios das células vermelhas</b>	01	1,1
<b>TOTAL*</b>	<b>87</b>	<b>100,0</b>

\*Nas notificações de Reação Adversa a Medicamentos do tipo grave, pode ser observado mais de um sistema/órgão afetado.

Alguns casos *graves* de Reação Adversa a Medicamentos merecem destaque nesse contexto (QUADRO 7).

QUADRO 7 – Distribuição das notificações de RAM do tipo grave quanto ao tipo detectado, medicamento (s) envolvido (s) e nº de casos encontrados no banco de dados. (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

RAM do tipo grave	Medicamento (s) envolvido (s)	Nº de casos
Malformação cardíaca e Malformação das mãos	Misoprostol	01
Intoxicação digitalica	Interação digoxina <i>versus</i> furosemida	02
Síndrome de Stevens Johnson (SSJ)	Penicilina/dipirona	01
	Fenobarbital/penicilina	01
	Fenobarbital	02
	Fenitoína	01
	Reexposição a carbamazepina	01
Exacerbação do Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)	Uso contínuo de levonorgestrel	01
Metemoglobinemia	Dapsona	01
Reação anafilática	Penicilina	01
	Diclofenaco	02
	Cetoprofeno	01
	Ceftriaxona	01
Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell)	Penicilina, dipirona, fenobarbital, lincomicina (terapia medicamentosa)	01
Edema de glote	Etoposido	02
	Dipirona	01
Hepatite medicamentosa	Rifampicina + pirazinamida, etionamida, isoniazida (terapia medicamentosa)	01

Os casos *graves* do CEFACE tiveram na sua maioria, origem hospitalar (96,0%). Dos 51 casos *graves* notificados ao centro, nove pacientes foram admitidos por RAM *grave* no meio hospitalar.

Vale salientar de forma descritiva o caso encontrado no banco de dados de RAM do tipo grave do CEFACE, com relação ao único agente para fins de diagnóstico, a urografina (n=01), e o quadro de reação adversa composto por manchas vermelhas associadas ao prurido e bradicardia mais hipotensão.

#### **4.2.1. Descrição do caso clínico de RAM para o contraste urografina**

O caso clínico acima relatado foi de um paciente do sexo masculino, idade 41 anos, que, segundo a História da Doença Atual (HDA), tem um diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), sendo acompanhado em um hospital público especializado em cardiologia com tratamento de medicamentos antihipertensivos captopril, hidroclorotiazida, propranolol e isossorbida em doses diárias de 75mg, 25mg, 60 mg e 5mg, respectivamente por via oral. O motivo da admissão do paciente foi (01/06/99): Apresentação de episódios de Dispnéia Paroxística Noturna (DPN) (nos últimos três meses à data da internação) e um quadro de dor precordial em aperto que se irradia para a região escapular e Membro Superior Esquerdo (MSE), com um início de estresse emocional (no último mês). Em um segundo episódio de dor apresentou cianose de extremidades, tontura e síncope. Também foram referidos três internamentos anteriores pelo quadro neurológico de Malformação Arteriovenosa (MAV). Quanto à história familiar, o pai e irmão faleceram por cardiopatia e eram portadores de HAS. Por conta da Investigação dos Órgãos e Aparelhos (IOA), o paciente relatou episódios freqüentes de cefaléia holocraniana, tontura e trauma cervical a mais ou menos seis anos. Durante o procedimento de tomografia de crânio na radiologia, fez uso do contraste urografina por via endovenosa sem apresentar queixas. Na realização do 1º exame de Arteriografia Renal (AR), fiz uso de urografina apresentando após o retorno à unidade clínica, quadro de vômito em média quantidade. No dia posterior, o paciente fez um 2º exame de AR, apresentando em seguida bradicardia e hipotensão (PA 100 x 60 mmHg), manchas vermelhas e prurido no corpo. Nos dois momentos da AR, o resultado foi normal. O relato da enfermagem atestou que, havia falta de anti-histamínicos para serem administrados antes da realização do exame, sendo os mesmos, parte do Kit de procedimentos radiológicos. O paciente foi à alta hospitalar no dia seguinte ao 2º exame de AR (17/06/99).

### **4.3. Perfil das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo fatal**

Foram totalizados 05 casos *fatais* de Reação Adversa a Medicamentos no banco de dados do CEFACE. O percentual maior de notificações foi para o sexo masculino (n=03; 60%). Para cada faixa etária foi notificado 01 caso de reação adversa correspondendo a 20%.

No levantamento dessas notificações *fatais*, observou-se que, 80% foram provenientes de busca ativa e o restante (n=01; 20%) foi obtido por notificação espontânea do profissional farmacêutico. Todos os casos de RAM *fatais* foram originados de instituição hospitalar pública (n=05; 100%).

O (s) medicamento (s) e as reações referidas em cada caso coletado nas notificações *fatais* foram: a) Dapsona e Síndrome da Dapsona caracterizada por metemoglobinemia e cianose (n=01); b) Uso de glucantime e aparecimento de arritmia cardíaca (n=01); c) Oxacilina e ocorrência de choque anafilático (n=01); d) Uso concomitante de oxacilina, vancomicina, metronidazol, ranitidina, paracetamol e farmacodermia (n=01).

Como tratamento não medicamentoso detectado no banco de dados do CEFACE, foi encontrado o uso de plasma fresco congelado (n=01), relacionando-o como um fator adicional para a ocorrência de Reação Adversa a Medicamento do tipo *fatal*.

### **4.4. Levantamento dos excipientes de risco para Reação Adversa a Medicamentos (RAM), de acordo com a literatura científica, a partir da formulação dos 11 medicamentos mais vendidos no Brasil**

Os 11 medicamentos mais vendidos, segundo o *International Marketing Service* (IMS), corresponderam a um valor monetário em reais de R\$ 694.850.814,00 (5,7% do valor total de vendas no período de Novembro/02 a Novembro/03).

O produto com maior nº de vendas foi o **Diclofenaco de potássico** (laboratório G), seguido da associação Dipirona + cafeína + mucato de isometepteno (laboratório C);

**Dipirona** (laboratório E); **Paracetamol** (laboratório F); Retinol + colecalciferol + óxido de zinco (laboratório B); Vitamina C (laboratório H); **Dipirona sódica + butilbrometo de escopolamina** (laboratório D); **Bromazepam** (laboratório H); Cloridrato de nafazolina + cloreto de benzalcônio + cloreto de sódio (laboratório I) e **Cloreto de benzalcônio + cloreto de sódio** (laboratório I); **Dimeticona** (laboratório A) e por último a associação Mentol + cânfora + óleo de eucalipto (laboratório B) (QUADRO 1).

QUADRO 1 – Lista dos medicamentos mais vendidos no Brasil com laboratório produtor e apresentações disponíveis no período de novembro/02 a novembro/03 (IMS)

Ordem crescente de vendas	Medicamento	Laboratório Produtor	Apresentações Disponíveis
1º	Diclofenaco de potássico	G	Suspensão (2mg/ml) Injetável (75mg/3ml)
2º	Dipirona + cafeína + mucato de isometepteno	C	Gotas (300mg+30mg+50mg/ml)
3º	Dipirona	E	Gotas (50 e 500mg)
4º	Paracetamol	F	Gotas (200mg/ml) Comprimido(500mg) Suspensão(160mg/5ml) Bebê gotas (100mg/ml)
5º	Retinol + colecalciferol + óxido de zinco	B	Pomada
6º	Vitamina C	H	Comprimido efervescente (1g) Pastilhas (500mg)
7º	Dipirona sódica + butilbrometo de escopolamina	D	Comprimido (233,64mg/6,89mg)
8º	Bromazepam	H	Comprimido (3mg)
9º	Cloridrato de nafazolina + cloreto de sódio + cloreto de benzalcônio  Cloreto de sódio + cloreto de benzalcônio	I	Solução nasal (0,5mg+9,0mg+0,1mg)/ml  (9,0mg + 0,1mg)/ml
10º	Dimeticona	A	Gotas (75mg/ml)
11º	Mentol + cânfora + óleo de eucalipto	B	Pomada

Os 11 produtos pesquisados apresentaram 37 apresentações distribuídas nas seguintes formas farmacêuticas: a) comprimidos (n=10); b) suspensão oral (n=2); c)

drágeas (n=2); d) gotas (n=9); e) supositório (n=1); f) ampola (n=2); g) emulgel (n=1); h) aerosol (n=1); i) comprimido efervescente (n=3); j) bisnaga (n=1); cápsula (n=1); m) pastilha (n=1); n) solução nasal (n=2); o) unguento (n=1). Dessas apresentações, 26 foram classificadas como medicamentos de venda livre (70,3%) e 15 de uso pediátrico (40,5%), sendo nove (60%) dessas últimas, de venda livre.

Na análise da identificação de excipientes farmacêuticos, foram levantados segundo a literatura científica internacional pesquisada, 10 excipientes farmacêuticos como possíveis causadores de RAM: Metilparabeno e Propilparabeno (Conservante antifúngico); Corante FD&C amarelo nº5 (tartrazina) (Corante); Sulfitos em geral (Bissulfito de sódio) (Antioxidante); Benzoato de sódio (Conservante antifúngico); Lactose (Edulcorante); Cloreto de Benzalcônio (Conservante antimicrobiano, Tensoativo); Sorbitol (Edulcorante, umectante); Álcool Benzílico (Conservante antimicrobiano); Propilenoglicol e Polietilenoglicol (Solubilizante) (QUADRO 2). Estes foram identificados nos seguintes medicamentos mais vendidos e suas apresentações: a) Paracetamol comprimido; Dipirona gotas 500mg (bissulfito de sódio); b) Paracetamol gotas; Dipirona gotas 500mg (corante amarelo tartrazina); c) Paracetamol suspensão; Dipirona gotas 50mg (benzoato de sódio); d) Paracetamol suspensão 160mg/5ml; Diclofenaco de potássico suspensão 2mg/ml (sorbitol); e) Paracetamol gotas 200mg/ml; Dipirona gotas 500mg (corante amarelo tartrazina); f) Dipirona sódica + butilbrometo de escopolamina comprimido 233,64mg/6,89mg; Bromazepam comprimido 3mg (lactose); g) Cloreto de benzalcônio + cloreto de sódio solução nasal (9,0mg + 0,1mg)/ml (cloreto de benzalcônio); h) Diclofenaco de potássico suspensão 2mg/ml; Dimeticona gotas 75mg/ml (metilparabeno) e i) Diclofenaco de potássico suspensão 2mg/ml; Dimeticona gotas 75mg/ml (propilparabeno) (QUADRO 3).

QUADRO 2 – Distribuição dos excipientes farmacêuticos de risco, identificados na literatura científica, suas classificações e reações adversas (Buck, 1996).

Excipientes	Classificação	Reações Adversas
(1) Metilparabeno	Conservante antifúngico	Reações de hipersensibilidade como dermatite de contato
(2) Propilparabeno	Conservante antifúngico	Reações de hipersensibilidade como dermatite de contato
(3) Corante FD& C amarelo nº5 (tartrazina)	Corante	Anafilaxia, broncoconstrição, angioedema, urticária, dores abdominais, vômitos e dermatite de contato
(4) Bissulfito de sódio Obs: Sulfitos em geral	Antioxidante	Dificuldade de respirar (mais freqüente), diarreia, náusea e vômitos, cólicas abdominais, tontura, urticária, respiração ruidosa, coceira, edema local, exantema, dificuldade para engolir, cefaléia, desmaios, mudanças da temperatura corporal, dor torácica, alterações na freqüência cardíaca, inconsciência e coma.
(5) Benzoato de sódio	Conservante antifúngico	Reação anafilática e erupções cutâneas.
(6) Lactose	Edulcorante	Diarréias, dores abdominais. Principalmente em pacientes com intolerância à lactose.
(7) Cloreto de Benzalcônio	Conservante antimicrobiano, Tensoativo	Dermatite de contato, choque anafilático, broncoconstrição (pacientes asmáticos), aumento da congestão nasal (pacientes não-asmáticos).
(8) Sorbitol	Edulcorante, umectante	Diarréias, dores abdominais.
(9) Álcool Benzílico	Conservante antimicrobiano	Síndrome “gasping baby”, reações de hipersensibilidade como dermatite de contato, náusea e angioedema.

QUADRO 3 – Lista dos excipientes de risco identificados nos produtos analisados mais vendidos no Brasil, suas apresentações, categoria legal, uso e excipiente (s) de risco identificado(s).

<b>Excipiente de risco identificado</b>	<b>Produto (Laboratório)</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Categoria Legal</b>	<b>Uso</b>
Metilparabeno	Dimeticona (A)	Gotas	Venda livre	Pediatría
Propilparabeno				
Tartrazina	Dipirona 500mg (E)	Gotas	Venda livre	Adulto
Tartrazina	Paracetamol (F)	Gotas	Venda livre	Pediatría
Benzoato de sódio				
Bissulfito de sódio	Dipirona 50mg (E)	Gotas	Venda livre	Pediatría
Benzoato de sódio				
Bissulfito de sódio	Paracetamol 500mg (F)	Comprimido	Venda livre	Adulto
Benzoato de sódio/sorbitol	Paracetamol bebê (F)	Gotas	Venda livre	Pediatría
Benzoato de sódio/sorbitol	Paracetamol (F)	Suspensão	Venda livre	Pediatría
Sorbitol	Vitamina C (H)	Comprimido efervescente	Venda livre	Adulto
Sorbitol	Vitamina C (H)	Pastilhas	Venda livre	Adulto
Lactose	Dipirona + butiescopolamina (D)	Comprimido	Venda livre	Adulto
Cloreto de Benzalcônio	Cloridrato de nafazolina + cloreto de sódio (I)	Solução nasal	Venda livre	Adulto
Cloreto de Benzalcônio	Cloreto de sódio (I)	Solução nasal	Venda livre	Pediatría
Lactose	Bromazepam (H)	Comprimido	Prescrição médica	Adulto
Metilparabeno Propilparabeno/ sorbitol	Diclofenaco de potássico (G)	Suspensão	Prescrição médica	Pediatría
Álcool benzílico	Diclofenaco de potássico (G)	Injetável	Prescrição médica	Adulto

#### **4.5. Identificação do (s) excipiente (s) de risco suspeito (s) de RA coletado (s) no banco de dados de RAM**

Levando em consideração à pesquisa realizada pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará, a respeito da identificação dos excipientes de risco para a ocorrência de Reação Adversa a Medicamentos, foram detectadas 03 notificações no banco de dados de RAM relacionados ao uso desses excipientes (TABELA 23). Os casos foram provenientes do meio extrahospitalar (n=03; 100%) com envolvimento de corante amarelo tartrazina, metabissulfito de sódio e metilparabeno, tendo as seguintes reações adversas: reação cutânea bolhosa, edema palpebral e urticária, respectivamente.

Apenas o caso com o corante amarelo tartrazina foi do sexo masculino (n=01; 33,0%). O restante foi do sexo feminino (67,0%). Todas as notificações foram através do método de notificação espontânea e as pessoas acometidas por essas reações já apresentaram sensibilidade alérgicas a diversas substâncias como corantes alimentares, crustáceos e Drogas Antiinflamatórias Não Esteroidais (DAINES). Além dos excipientes farmacêuticos de risco envolvidos em cada caso, também foram associadas para o estudo de causalidade as substâncias imidazolidini uréia mais diidroxiacetona com o metilparabeno (n=01); dipirona associada mais corante sicovite marrom com o metabissulfito de sódio (n=01) e diclofenaco de potássico mais corante laca azul e laca vermelho com o corante amarelo tartrazina (n=01).

Quanto à causalidade, todas as reações foram do tipo *possível* (n=03) e quanto à gravidade, duas foram *moderadas* e uma foi *leve*. Todas as reações foram do tipo B, quanto à classificação de Rawlins e Thompson (1991). Para esse número pequeno de notificações relativas aos excipientes farmacêuticos, uma observação deve ser feita durante o processo de análise de causalidade. Nem sempre esse fator era adicionado aos estudos de casos suspeitos de RAM, por ser dependente da identificação do laboratório produtor no momento do preenchimento da notificação de RAM enviada ao centro e posterior levantamento da formulação farmacêutica do produto suspeito.

TABELA 23 – Distribuição das notificações de Reação Adversa a Medicamento de acordo com o(s) excipiente (s) envolvido (s) (CEFACE, janeiro/97 a dezembro/05).

EXCIPIENTE ENVOLVIDO	N	Idade (em anos)	Sexo	Origem	Causalidade	Gravidade	Tipo
Metabissulfito de sódio	01	33	F	Extrahospitalar	<i>Possível</i>	<i>Leve</i>	B
Corante amarelo tartrazina	01	33	M	Extrahospitalar	<i>Possível</i>	<i>Moderada</i>	B
Metilparabeno	01	Não informado	F	Extrahospitalar	<i>Possível</i>	<i>Moderada</i>	B

## **5. DISCUSSÃO**

### **5.1. Análise das notificações de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas (QT).**

Em nove anos de atividades voltadas para a monitorização de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas, o Centro de Farmacovigilância do Ceará promoveu a análise e classificação de 1.172 notificações de RAM e 121 Queixas Técnicas.

O CEFACE promoveu dentro do contexto da saúde pública, uma importante sensibilização de profissionais de saúde no âmbito hospitalar através de oficinas, palestras. Na área acadêmica, com um foco voltado para o Uso Racional de Medicamentos efetivou sua participação em curso de graduação em Farmácia de universidade pública e privada, bem como, em cursos de especialização na área da saúde. Na área da produção científica, tem contribuído com informes sobre os riscos e a segurança do uso de medicamentos na população em geral e elaborado trabalhos apresentados em eventos científicos e artigos publicados em revista e boletim específico.

Quanto à sua colaboração na área de pesquisa, o CEFACE tem intensificado sua estreita relação com o Mestrado em Ciências Farmacêuticas com área de concentração em Farmácia Clínica da Universidade Federal do Ceará (UFC), dando origem a projetos de dissertação e auxiliando na análise de suspeitas de casos de RAM decorrentes desses.

Em relação às notificações analisadas, como pode ser observado no desenvolvimento anual do perfil das notificações de Reações Adversas a Medicamentos, houve uma variação ano a ano no número de casos suspeitos das mesmas encaminhadas voluntariamente ou obtidos através da busca ativa ao CEFACE. Fatores podem ser levantados para esse resultado: a) sensibilização insuficiente e irregular; b) falta de divulgação do centro de forma continuada; c) falta de compromisso/interesse por parte dos profissionais de saúde em relatar os casos suspeitos ou medo de penalidades quando relatar ou até mesmo caso de RAM conhecida; d) falta de feedback constante; e)

número insuficiente de bolsistas/estagiários em relação ao número de hospitais participantes/quantidades de pacientes para monitorar.

Outro fato que pode ser levantado para essa questão, foi a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999 e de forma posterior, a implantação do Projeto Hospitais Sentinelas (PHS) promovido pelo Ministério da Saúde, a partir de 2001, sendo atualmente composto por 158 instituições hospitalares (SOUZA et al, 2005). Algumas instituições hospitalares públicas como HUWC, HM, HNSC e MEAC do município de Fortaleza, cujo percentual absorvia uma grande parte das notificações de casos suspeitos de reação adversa (46%) enviados ao CEFACE no início de 1997 por notificação espontânea e busca ativa, e sua posterior inserção no banco de dados do centro, atualmente faz o envio direto para o Programa de Notificação denominado Sistema de Notificação de Eventos Adversos relacionados a Produtos de Saúde (SINEPS) da ANVISA. Como a maioria de nossas notificações foi proveniente de ambiente hospitalar (85,6%), esse fato contribuiu de certa forma para o decréscimo significativo observado no Gráfico 1.

Os sistemas de farmacovigilância têm tido grande importância e motivado uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde. Uma avaliação da percepção desse profissional sobre farmacovigilância foi abordada por Ponciano (1998), como fator condicionante para a implementação de um serviço de farmacovigilância em uma instituição hospitalar e conseqüentemente seu envolvimento nessas atividades. No estudo de Ponciano (1998), 100% dos profissionais farmacêuticos confirmaram a necessidade de implantação de um sistema de vigilância hospitalar para a terapia medicamentosa administrada nos pacientes, seguida dos enfermeiros (83,4%) e dos médicos (84,4%). Essa implantação, ainda segundo esse estudo, pode proporcionar inúmeros benefícios a nível hospitalar, através do estabelecimento de protocolos de tratamento; sugerindo uma padronização de medicamentos; melhoria da prescrição médica; qualificação da história clínica do paciente; diminuição da incidência de internações por reações adversas; promoção do uso racional de medicamentos; diminuição do número de exames complementares. Os benefícios citados acima foram na sua maioria, mencionados por profissionais médicos (71,4%) no ambiente hospitalar analisado.

Um instrumento relatado por Grootheest et al (2004) como uma possibilidade para a elevação do número de dados de RAM e sua manutenção, tornando-se um passo reflexivo para um futuro próximo para os sistemas de farmacovigilância, é a obrigatoriedade do envio da suspeita de notificação de RAM por parte dos profissionais de saúde. Mas isso com certeza dependerá de resolução determinada pela agência reguladora do país.

Fazendo uma comparação dos dados numéricos obtidos de forma anual entre um trabalho do programa de farmacovigilância estabelecido pela Unidade de Farmacovigilância da ANVISA, a partir da implantação do PHS, apresentado por Souza et al (2005) e o resultado compilado pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará, observou-se um crescimento de 565 notificações de Reações Adversas a Medicamentos/ano em relação a 04 notificações/ano do CEFACE, considerando para isso, os anos com ganhos de notificação. Vale considerar que, nos dados totais referentes à ANVISA, existem computados também o envio das notificações do CEFACE através do ícone profissional de saúde notificador. Esse fato retrata que, mesmo com um processo de estruturação e desenvolvimento pioneiro para as atividades de farmacovigilância através da: a) Inserção de conteúdo sobre farmacovigilância em disciplinas da graduação e pós-graduação (Atualmente limitada aos cursos de Farmácia); b) Capacitação de profissionais de saúde em instituições hospitalares através de oficinas e c) Estagiários do Curso de Farmácia para o desempenho de funções na área de monitorização por busca ativa de casos suspeitos de RAM; o CEFACE ainda necessita intensificar suas atividades já propostas quando da sua implantação e promover articulações inovadoras que possam reverter o quadro atual.

A elaboração de boletins informativos, como os alertas em farmacovigilância, com circulação, na comunidade acadêmica, tem promovido certo impacto (como por exemplo, o retorno por e-mail ou ligações telefônicas por parte do profissional/acadêmicos de saúde, de solicitações de informações adicionais sobre o alerta atual recebido e de outros alertas editados pelo centro) sobre os profissionais e acadêmicos da área da saúde, principalmente farmacêuticos, até mesmo de outros estados (n=02) para seu recebimento e ampliação de informações, mas, com pouco valor mensurável para incentivar um aumento no número de notificações de RAM para outros profissionais da mesma área (TABELA 5). Ainda assim, a importância da leitura

rápida proporcionada pelos alertas em farmacovigilância como um disseminador de informação, pode ser contemplada no aspecto de que muitos profissionais da área de saúde sequer têm tempo de buscarem informações em *sites* específicos, devido à demanda de atribuições direcionadas a eles no ambiente de trabalho. Alguns dos alertas produzidos pelo CEFACE transcreveram e adicionaram informações complementares de outras fontes, a cerca de fatos ocorridos no mercado nacional e internacional sobre a retirada de medicamentos, bem como à extensão do estudo de causalidade para outros fatores contribuidores de reação adversa. Um exemplo marcante foi o alerta sobre a classe dos COXIBS-2 e o alerta sobre os excipientes farmacêuticos, respectivamente ANEXOS D e E. Outra estratégia utilizada pelo centro é o envio desses impressos pelo endereço eletrônico dos solicitantes como acadêmicos de Farmácia, profissionais de saúde, tendo atualmente mais de 40 cadastrados.

Vale salientar a importância da evolução das atividades do CEFACE no contexto da Saúde Pública e Uso Racional de Medicamentos, com a participação na análise de casos suspeitos de Reações Adversas depois da administração do sacarato de hidróxido de Ferro III (FE) endovenoso em unidades de hemodiálise, Fortaleza/CE. Por necessidade de estudo de causalidade dos casos suspeitos, foi feita uma parceria entre o CEFACE, Vigilância Sanitária Estadual e Agência Nacional de Vigilância Sanitária e os colaboradores Centro Nacional de Epidemiologia, Fundação Nacional de Saúde (CENEPI/FUNASA,MS); *Center Diseases Control and Prevention* (CDC-ATLANTA, GA-USA) com o objetivo de investigar o surto (reação adversa a medicamento) e identificar a etiologia e fatores de risco associados com a Reação Adversa (RA) e recomendar medidas de prevenção e controle. Em outubro/2002, o CENEPI foi notificado pela SESA/CE, sobre a ocorrência de RA em pessoas tratadas em clínicas de hemodiálise após administração do FE, realizando-se posteriormente a busca ativa dos casos suspeitos nas unidades. Foi considerado caso, o paciente atendido na clínica de hemodiálise A ou B, em Fortaleza-CE, que entre junho a setembro de 2002 apresentou um ou mais dos seguintes sinais clínicos: rubor facial, hiperemia de esclera ou calor súbito. Apesar dos 14 considerados casos (6,5%), dentro dos 215 pacientes atendidos neste período nas clínicas A e B, os mesmos não foram inseridos no banco de dados do CEFACE para relatórios estatísticos posteriores, ficando os mesmos para futura apresentação dos projetos aqui mencionados. Até o início dessas notificações, não havia na literatura, nenhum relato de reação adversa ao sacarato de hidróxido de ferro III. A

primeira ação tomada na época foi envio de lotes do produto para análise ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS-FIOCRUZ, RJ) com suspensão do uso dos mesmos pelas unidades clínicas em investigação. Vale salientar que, com essa suspensão, não ocorreram mais casos de RA (ARAÚJO et al, 2003). Segundo o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (2004), para um desdobramento mais completo e investigativo da ocorrência desse evento, foi proposta a execução de projetos de pesquisa para dissertações do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, ainda não defendidas na sua totalidade, com abordagem para estudos retrospectivos e prospectivos dos surtos sobre o ferro endovenoso, bem como, uma atenção farmacêutica voltada para os pacientes com Insuficiência Renal Crônica.

Das notificações de Reações Adversas a Medicamentos, coletadas e analisadas do banco de dados do CEFACE, 736 (aproximadamente 63%) foram referentes ao sexo feminino, correspondendo à maioria das pessoas envolvidas em casos suspeitos de RAM. Estudo realizado por Monstastruc et al (2002), estima que as RAM ocorram em aproximadamente 5% dos pacientes que tomam algum medicamento e que diversas características têm sido sugeridas como fatores de risco para o desenvolvimento das mesmas. Dentre essas características, o autor cita no seu estudo: a) idade avançada; b) história prévia de RAM; c) tempo de internação hospitalar e problemas renais e/ou hepáticos. No caso do gênero/sexo, Monstastruc et al (2002) encontraram um percentual de 53,1% para o sexo feminino em 927 notificações de RAM. Um outro estudo realizado sobre essa ocorrência foi o de Castellani et al (2006) que encontrou um percentual de 64% mulheres acometidas por RAM.

Outros trabalhos também fazem ênfase para uma maior ocorrência de reação adversa nas mulheres (PFAFFENBACH et al, 2002; HURWITZ apud MONSATRUC et al, 2002). Alguns fatores podem, além das diferenças na farmacocinética e na farmacodinâmica, explicar esse fato preponderante para o surgimento de RAM nas mulheres em relação aos homens como: a) diferenças no peso corporal; b) níveis hormonais ou consumo de medicamentos; c) maior ida às consultas médicas ou maior cumprimento/adesão às prescrições médicas (DRICI; CLEMENT, 2001).

No nosso estudo pode ser citado um fator adicional, como a procedência elevada de notificações de RAM de maternidade pública, correspondendo a aproximadamente

30% dos registros do sexo feminino (n=208). Isso pode ser refletido dado a grande utilização desse serviço público pelas mulheres, em decorrência de sua especialidade, que é a existência de cirurgias como cesáreas e partos normais. Esse dado pode ser comparado aos medicamentos mais envolvidos em casos suspeitos de RAM detectados no banco de dados do CEFACE como a morfina e cefazolina, componentes presentes no Kit de anestesia da instituição. Vale considerar, além dessas intercorrências referentes ao parto que, segundo relatos encontrados na literatura (GOMES, 1999; MACRAN; CLARKE, 1996 apud GOMES; TANAKA, 2003), existem diferenças marcantes no padrão de morbidade e mortalidade entre homens e mulheres, onde as mulheres têm referido maiores taxas de morbidade que os homens. Nesse parâmetro podemos mencionar o fato da mulher sofrer mais de problemas ligados às variações hormonais, falta de exercícios físicos regulares, conseqüências de gestações repetidas tais como veias varicosas, transtornos urinários, hemorróidas e, sobretudo, fadiga e depressão decorrente do *stress* cotidiano.

Em relação à faixa etária, a mais acometida foi a de adultos de 21 a 30 anos (17,7%), diferentemente do que tem sido relatado nos trabalhos a seguir, como as faixas etárias extremas (crianças e idosos). No estudo realizado por Piola et al (2003), de um total de 239 notificações de RAM; 134 casos (56,1%) corresponderam à faixa etária de 0 a 09 anos. Já um trabalho obtido por Debesa (2004), a partir de dados do Sistema de Farmacovigilância de Cuba no ano de 2003, demonstrou um maior número de RAM notificadas para a faixa etária de 21 a 39 anos. Outros dados para comparação foram os coletados do sistema de farmacovigilância organizado pelo Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde – São Paulo (SFV-CVS-SP) (FIGUERAS et al, 2003), no período de junho de 2002 e maio de 2003, onde a maioria das notificações de RAM acometeu a faixa etária de 15 a 44 anos (44%), ou seja, pacientes adultos. Segundo Magalhães e Carvalho (2001), dentre os fatores que predispõe ao surgimento de RAM estão: os extremos de idade, gênero e hipersensibilidade. Nesse último fator, a frequência é maior em pacientes adultos jovens, que segundo a OMS (1999), são aqueles com faixa etária entre 19 e 24 anos. Isso pode ser um dado relevante a ser considerado no nosso estudo, resultando em um número elevado de casos de RAM para faixa etária identificada (21 a 30 anos). Outra questão a ser levantada poderia ser a existência de um confundimento de diagnóstico preciso para diferenciar uma RAM e o

quadro clínico de um paciente comprometido, como é o caso de idosos e crianças internadas, levando a um mascaramento do resultado.

Em relação ao tipo de notificador, a maioria foi proveniente da busca ativa (59%), ou seja, dependente da equipe do CEFACE, através de dicas dos profissionais de saúde e indicadores de suspeita de RAM como, por exemplo, suspensão abrupta do medicamento, troca do mesmo por outro de igual indicação e uso de antagonistas da reação (antihistamínicos e/ou corticóides). Pode ser feito um confronto desse dado com a origem das notificações, onde a maioria foi decorrente do meio hospitalar (85,6%), facilitando as atividades desse método (busca ativa) através do acesso e busca de informações sobre o paciente com suspeita de RAM em prontuários médicos. Apesar das oficinas e palestras realizadas dentro do âmbito hospitalar, como parte integrante do projeto de sensibilização e educação continuada do centro para promover a notificação voluntária, no resultado obtido pelo CEFACE, ainda observa-se no Gráfico 1, uma grande instabilidade para se manter a notificação espontânea em um patamar acima da busca ativa, o que seria considerado o ideal, já que o preconizado universalmente para um sistema de farmacovigilância pelo *World Health Organization* (WHO, 2000), é a notificação espontânea.

A notificação espontânea ou voluntária é considerada o método universal de monitorização, onde a participação ativa do profissional de saúde é imprescindível para garantir a qualidade e a segurança de medicamentos (DAINESI, 2005). Um estudo realizado por Vallano et al (2005) menciona que, a ocorrência de subnotificação é um processo bem conhecido dos sistemas de notificação espontânea. No nosso estudo, prevalece como principal notificador, o profissional farmacêutico com 194 (41%) notificações de RAM. Esse fato pode ser resultante da educação continuada estabelecida pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará na graduação e pós-graduação voltada para esta classe profissional. O farmacêutico tem desempenhado um importante papel no contexto da farmacovigilância, como demonstrado por alguns estudos publicados por Grootheest et al (2004), com um percentual elevado da sua contribuição para notificações espontâneas em países como Canadá (88,3%); Austrália (40,3%); Países Nórdicos (40,2%); Japão (39%); Espanha (25,9%) e Portugal (23,4%).

Infelizmente, os profissionais médicos ainda são os que mais resistem ao processo de notificação e com certeza contribuiriam intensamente, pois, parte dele, dentro da cadeia terapêutica do medicamento, a função de diagnóstico clínico, prescrição do medicamento e seguimento paciente/tratamento (CARRANZA, 2002). Essa resistência pode ter fatores influenciadores como alguns abordados pelo estudo exploratório sobre farmacovigilância no profissional médico realizado por Machado et al (2000) em Cuba, onde o mesmo diagnostica que o médico tem conhecimento e experiências relacionadas com as RAM, mas três fatores podem contribuir para que suas notificações sejam escassas: a) O profissional médico por desconhecimento, relata a ocorrência de uma RAM somente no caso de um paciente polimedicado e se esta RAM tiver uma quantidade significativa de notificações detectadas; b) Dificuldade de identificar todos os aspectos que servem para orientar a definição de uma RAM grave por parte de um grande número de médicos e c) O tipo de mecanismo de notificação vigente como a disponibilidade/ acesso às fichas e seu preenchimento. De acordo com Vallano et al (2005), além desses fatores, também têm sido obstáculos para a evolução da notificação espontânea os seguintes pontos: a) Problemas na confidencialidade dos dados dos pacientes; b) Prováveis demandas judiciais/ "medo" de represálias; c) Diversas atividades a serem executadas/prioridades clínicas e d) Desconhecimento de um sistema de farmacovigilância hospitalar e falta de *feedback* das reações adversas notificadas. Provavelmente a explicação no nosso estudo, para um percentual relativamente baixo de notificações por médicos graduados (24,5%), cuja origem foi hospitalar, seja a questão das inúmeras atividades a serem executadas no seu trabalho e o receio de ser culpado pela prescrição/tratamento do paciente que apresentou uma RAM. Também há que considerar a baixa presença e/ou total ausência desse profissional durante as oficinas ministradas pelo centro em instituições hospitalares.

Outro fator que pode ter contribuído para esse déficit, seria a não cobertura do CEFACE na graduação e pós-graduação do curso de Medicina. Por outro lado, a falta de conhecimento sobre o assunto talvez não se aplique nesse caso, pois as atividades do centro têm sido prioritariamente o *feedback* das respostas às suspeitas e oficinas sobre o uso racional e seguro dos medicamentos, direcionadas a todos os profissionais de saúde. Isso já não pode ser mencionado para a divulgação de informes/alertas em farmacovigilância, pois a mesma ainda está restrita aos profissionais farmacêuticos cadastrados de forma eletrônica, ou condicionada à distribuição por parte da instituição

receptora daqueles que tem seu envio por *fax* aos demais profissionais da área de saúde. A participação do CEFACE com ênfase para esse meio de comunicação de forma impressa tem sido apresentada em eventos científicos como os trabalhos intitulados “CEFACE: Desenvolvimento de instrumentos para a prática de farmacovigilância”; “Estruturação de instrumentos para o exercício da farmacovigilância no CEFACE” e “Instrumentos utilizados para disseminação da farmacovigilância no Ceará” (AGUIAR et al, 2003; SANTANA et al, 2004; SILVA et al, 2005).

Com relação ao Projeto Hospital Sentinela, Bittencourt et al (2006) realizou um levantamento de notificações de RAM acometidas em pacientes pediátricos no ano de 2004, demonstrando que, o profissional médico ocupa o segundo lugar na categoria de profissionais notificadores, sendo a maioria das notificações ainda proveniente do farmacêutico. Contemplar uma maior sensibilização voltada para o profissional médico é um dos parâmetros que o CEFACE precisa aprimorar.

Nesse contexto vale salientar que, órgãos reguladores como o FDA e a ANVISA são responsáveis pela retirada de medicamentos do mercado por problemas de segurança e para isso há uma necessidade contínua de sensibilização dos profissionais da saúde, pacientes e a população em geral, a submeterem suas notificações de suspeitas de RAM para análise (WYSOWSKI; SWARTZ, 2005).

Quanto à origem, as instituições hospitalares foram preponderantes com 85,6% dos casos. Esse resultado pode ser influenciado pelo projeto inicial do centro, onde foram propostas atividades de monitorização intensiva de casos suspeitos de RAM em meio hospitalar, por se tratar de um ambiente onde há facilidade de integração entre os profissionais de saúde, existência de pacientes polimedicados e com diversos quadros clínicos, problemas relacionados a medicamentos passíveis de intervenção, acessabilidade às informações clínicas e terapêuticas através dos prontuários médicos. Estudo internacional como o de Vallano (2005), tem identificado que a notificação de RAM em hospitais de um modo geral é muito importante, porque *pode haver* (grifo nosso) o uso de medicamentos novos e inovadores e há uma maior possibilidade da ocorrência de RAM graves, além da detecção mais fácil das RAM em geral e uma maior exatidão e acompanhamento das notificações espontâneas. Um dado semelhante ao nosso estudo foi obtido por Camargo et al (2006), demonstrando que 80,3% das RAM

ocorrem dentro do âmbito hospitalar. No sistema público brasileiro, *a priori*, prevalece à adoção da lista de medicamentos essenciais, uma modalidade terapêutica fundamental, ao que concerne, quando o foco é a promoção do uso racional de medicamentos, com redução de custos associados com prescrições inadequadas, efeitos adversos e utilização incorreta (COLOMBO et al, 2004). De acordo com Girotto e Silva (2006), é nesse processo que se observa a grande importância da política de medicamentos, que regulamenta um dos maiores gastos nos serviços públicos de saúde.

Outra possibilidade dos dados apresentarem uma maior visibilidade para o âmbito hospitalar é que, as RAM, quando diagnosticadas, impõem custos importantes ao sistema de saúde e são clinicamente relevantes, representando 5 a 10% dos custos hospitalares (ROSA; PERINI, 2003; FATTINGER et al, 2000). Segundo Fattinger et al (2000), também deve ser considerado que, pacientes hospitalizados diferem consideravelmente dos não hospitalizados, já que os primeiros sofrem geralmente de mais doenças agudas e são tratados com mais medicamentos de forma concomitante que o segundo grupo. Em pacientes hospitalizados, como mencionado por Lagnaoui et al (2000) e Camargo et al (2006), a frequência de RAM varia consideravelmente entre estudos publicados sobre o tema, podendo ser explicado esse fato nas diferenças de definições de RAM, metodologia usada para sua detecção, complexidade do quadro clínico, severidade das RAM, dentre outros.

As instituições hospitalares que obtiveram maior ênfase de notificações de RAM no período analisado foram justamente àquelas incorporadas ao projeto inicial, totalizando 82% das notificações hospitalares. Dois fatores podem ser levados em conta para esse índice elevado de casos de RAM: maior período de acompanhamento pela equipe do CEFACE através da busca ativa e maior sensibilização dos seus profissionais de saúde.

Ainda considerando as RAM quanto à origem, os dados referentes à comunidade (n=53), obtidos no banco de dados, foram decorrentes da monitorização de eventos adversos ocorridos em um trabalho de doutorado realizado por Arrais (2004), de acordo com a percepção do paciente que fazia uso de medicamentos nos 15 dias que antecederam a entrevista. Como mencionado por Magalhães e Carvalho (2001), além do uso abusivo de medicamentos de venda livre, o uso de produtos naturais e remédios

caseiros, bem como a questão da automedicação, têm sido fatores de risco avaliados no contexto da farmacovigilância, o que provavelmente contribuiu para o surgimento de RAM na população em geral, sendo necessária a sua notificação no contexto do Uso Racional de Medicamentos.

O maior número de notificações de RAM foi referente ao grupo dos anti-infecciosos de uso sistêmico (n=758; 40%), seguido do que atua no Sistema Nervoso Central (n=535; 27%), Sistema Cardiovascular (n=164; 8,4%). Um estudo feito por Camargo et al (2006), também encontrou dados semelhantes em termos de grupo mais envolvido nas notificações de 143 pacientes hospitalizados como os agentes infecciosos (18,1%), fato já esperado quando se trata de instituições hospitalares, seguidos daqueles que atuam no Sistema Nervoso Central (14,4%), geralmente medicamentos prescritos para dor e febre. A diferença observada para o nosso estudo é que, o 3º lugar para o grupo de fármacos com preponderância de notificações de RAM no estudo de Camargo et al (2006) foi observado para os medicamentos que atuam no trato gastrointestinal e metabolismo (13,9%) ao contrário do nosso levantamento, que foi o Sistema Cardiovascular (8,4%). Uma provável explicação para essa diferença esteja voltada para a questão da existência de notificações originadas de um hospital especializado em cardiologia e que o mesmo tenha participado do grupo dos quatro maiores notificadores a nível hospitalar. Outro levantamento também realizado foi o de Debesa (2004), onde nossos resultados também foram consistentes para esse estudo realizado sobre os dados do Sistema Cubano de Farmacovigilância no período de 1977 a 2003, demonstrando que os agentes anti-infecciosos (31,9%) e os anti-hipertensivos (13,1%) foram os grupos mais envolvidos em notificações de RAM. De um modo geral, o resultado obtido pelo CEFACE foi consistente com os dados frequentemente publicados na literatura.

Quanto à média de medicamentos envolvidos/notificação ( $\bar{X}=2$ ), relato similar também foi feito por Camargo et al (2006) com uma média de 2,2 medicamentos por notificação suspeita de RAM.

Com relação aos medicamentos notificados na Tabela 9, é importante dar ênfase ao uso da morfina (n=148) e da oxacilina (n=160). O elevado número de notificações de RAM para a morfina deve-se ao fato da sua grande utilização em maternidade pública

através da sua padronização em Kits de anestesia dessa instituição. A oxacilina tem sido um antibiótico da classe dos  $\beta$ -lactâmicos reconhecidamente eficaz no ambiente hospitalar e de primeira escolha contra o microrganismo *Staphylococcus aureus* (MATHERSON, 1992 apud SOUZA, 2004, p.118). Segundo um estudo realizado por Souza (2004) em dois hospitais da rede pública, de 130 pacientes expostos a oxacilina, 27 pacientes apresentaram RAM, caracterizada principalmente por febre seguida de *rash*. Um parâmetro bastante utilizado no estudo de Souza (2004), como referencial para facilitar à detecção de RAM, foi à prescrição de corticóide e de antihistamínico.

Com referência ao nosso estudo, isso pode ter contribuído para um maior número de notificações de RAM, referente à oxacilina, enviadas ao centro e à participação inicial da maternidade pública no projeto de hospitais públicos, com relação à morfina. O grupo das penicilinas tem sido responsável por inúmeros casos de reações alérgicas assim como outros antimicrobianos e os fármacos antiepilépticos (THONG et al, 2003 apud NAGAO-DIAS et al, 2004. p.260).

Para a questão das soluções de grande volume implicadas na ocorrência de RAM notificadas ao centro, vale salientar que não foi encontrado estudo para justificar esse achado. Agentes contaminantes provenientes da manipulação inadequada dessas soluções como os pirógenos, responsáveis por manifestações de calafrios e febre, que caracterizam um choque pirogênico, podem explicar esse número (n=6) identificado no banco de dados do centro. Posteriormente, esse achado foi classificado como um evento sentinela, o quê dentro do âmbito do Projeto Hospital Sentinela é caracterizado como algo que é prevenível dentro da instituição hospitalar e é inerente ao profissional manipulador de um produto de saúde.

É interessante mencionar a identificação de combinações em doses fixas em nossos resultados, pois, segundo Hoefler (2003), podem aumentar o risco de reações adversas idiossincráticas. Trabalhos realizados por Heineck et al (1998) e por Menezes e Magalhães (2004), mencionam essa problemática da venda e uso de associações em doses fixas, na sua maioria condenáveis, sob a forma de analgésicos e antipiréticos. Ambos avaliaram as especialidades farmacêuticas apresentadas quanto ao valor terapêutico, detectando que, as mesmas são de baixa qualidade e que o consumo de muitas dessas apresentações representam gastos desnecessários para a população. A

ANVISA tem promovido à adequação dessas apresentações, banindo do mercado substâncias sem valor terapêutico nessas associações, bem como à quantidade máxima admitida nas formulações. Alguns exemplos são citados posteriormente.

As típicas erupções cutâneas atribuídas ao sulfametoxazol podem levar à interrupção do tratamento com trimetoprima, quando esta última é combinada com a primeira, por exemplo. Ainda segundo Hoefler (2003), os médicos por desconhecimento da formulação medicamentosa, a qual está prescrevendo, podem provocar um mascaramento dos sintomas, levando a uma imprecisão do diagnóstico. Algumas combinações em doses fixas são aceitáveis como: contraceptivos orais, levodopa com inibidores da decarboxilase, pirimetamina com sulfadoxina e  $\beta$ -lactâmicos com inibidores da beta-lactamase. Outras são de valor questionável: antiinflamatório não-esteroidal (AINE) com analgésico, corticosteróide com AINE, antiácidos com dimeticona, multivitaminas, etc (HOEFLER, 2003).

No estudo foram encontradas associações de valor questionável baseado nesses exemplos como: a) ácido acetilsalicílico + cafeína (n=1); b) fenilefrina + ácido acetilsalicílico (n=1) e c) paracetamol + propifenazona (n=1). A automedicação para essas classes de medicamentos como analgésicos, antigripais, pode ser um fator relevante para o estudo, já que algumas notificações de RAM do nosso banco para essas classes são provenientes do projeto de doutorado na comunidade, de farmácias comerciais e do próprio paciente. Um estudo realizado no município de Vassouras por Silva et al (2005) sobre automedicação, encontrou algumas dessas associações de Ácido acetilsalicílico + cafeína e Fenilefrina + ácido acetilsalicílico sendo utilizadas pela população. De acordo com Silva e Schenkel (1997), a combinação em doses fixas de substância antipirética, vitamina C, descongestionante vasoconstrictor, antihistamínico e cafeína são constituintes típicos da formulação de produtos antigripais, apesar de não haver comprovação científica que justifique a combinação dessas substâncias para cada um dos sintomas do resfriado.

Dentre os exemplos que foram alvos da ANVISA para retirada do mercado podemos citar os antigripais contendo fenilpropanolamina, substância proscrita pela agência a partir de novembro de 2000 pela Resolução RDC nº 96, de 08 de novembro de 2000 e a Resolução RDC nº 40 de 26 de fevereiro de 2003 que foi revogada pela

RDC nº 77/03, envolvendo também antigripais, que passarão por uma reclassificação de medicamentos para “tratamento sintomático da gripe” (BRASIL, 2000a; 2003a; 2003c). As associações que foram aceitas como medicamentos de venda livre, nesse caso, foram àquelas compostas pelas seguintes substâncias: analgésicos/antiinflamatórios + descongestionantes sistêmicos + anti-histamínicos + estimulante (caféina), contendo no máximo quatro fármacos. Em adição também pode ser citado o caso dos hepatoprotetores, onde pela Resolução RDC nº 41, de 11 de abril de 2003, a agência menciona uma exposição desnecessária pela população a esses componentes, principalmente na forma associada, solicitando comprovação científica por parte do laboratório produtor tanto da monodroga como das associações existentes. Esse relatório foi intitulado “Painel de Avaliação dos Hepatoprotetores” (BRASIL, 2003b)

Dentre os sistemas/órgãos acometidos por RAM, o de percentual relevante foi à pele com 48,5% dos casos, seguido dos Distúrbios do Estado Geral (15%), Distúrbios do Sistema Gastrointestinal (8,0%), Distúrbios dos Sistemas Nervoso Central e Periférico (5,6%). Estudos também relacionam a questão da pele como o órgão mais afetado, com um percentual em torno de 33% (NALDI et al, 1999). Nesse contexto é de relevância considerar que, as RAM dermatológicas são as mais fáceis de notificar em relação aos outros órgãos por serem mais visíveis no momento de sua ocorrência, não sofrendo, portanto, de problemas de subnotificação. A questão dos pacientes hospitalizados também pode ser um fator influenciador para esse dado, pois, no nosso estudo, a maioria das notificações é de origem hospitalar, correspondendo a uma sugestão proposta por Van der Linden et al (1998) onde, pacientes internados tem um maior risco de desenvolver reações cutâneas do que aqueles não hospitalizados. Por outro lado, algumas dessas RAM de pele por serem tão comuns ou conhecidas na área de saúde, não promovem ênfase para sua notificação aos órgãos de farmacovigilância, gerando de certa forma, uma subnotificação.

A partir de um estudo prospectivo realizado por Thong et al (2003) apud Nagao-Dias et al (2004), os antiinfeciosos, principalmente os da classe dos  $\beta$ -lactâmicos, particularmente as penicilinas e os fármacos antiepilépticos, foram responsáveis por 7% das reações alérgicas. Essas reações alérgicas, na sua maioria ocorreram tardiamente na forma de manifestações cutâneas como lesões maculo-papulares. Outro estudo realizado no Hospital das Clínicas de Porto Alegre por Camargo et al (2006), identificou que o

sistema da pele está dentro dos órgãos mais acometidos por RAM com um percentual de 67%, antes e durante a hospitalização do paciente.

No Sistema de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo (FIGUERAS et al, 2003), de 822 reações adversas identificadas no período de junho de 2002 a maio de 2003, 35,1% (n=289) foram provenientes do órgão pele e anexos, correspondendo à maioria das notificações. O resultado obtido por Figueras, similar ao nosso estudo, além do Sistema da Pele, inclui dentro dos quatro primeiros órgãos mais afetados, o Sistema Digestivo (n= 147; 17,9%) seguido do Sistema Nervoso Central (n=93; 11,3%). Segundo o autor, os Distúrbios do Estado Geral ocuparam a 9ª posição dentre os órgãos com maior acometimento por RAM, diferentemente dos achados obtidos pelo nosso estudo.

O percentual para a classificação das RAM quanto à causalidade, obtido do banco de dados do CEFACE, (*Definida*, 13,3%; *Provável*, 44,1%; *Possível*, 31,2%; *Condicional*, 6,4%; *Não relacionada*, 4,7%) pode ser comparado ao estudo realizado por Bordet et al (2001). De acordo com o autor, que analisou 16.916 pacientes hospitalizados com 371 RAM classificadas, identificou um percentual de 1% para *definidas*, 21% para *provável*, 25% para *possível*. Já o resultado publicado por Nishiyama et al (2002), utilizando o algoritmo de Naranjo obteve um percentual de *definidas* (4,8%), *prováveis* (56,7%), *possíveis* (34,6%) apresentou uma semelhança próxima aos nossos dados. As notificações do CEFACE foram, na sua grande maioria, procedentes do meio hospitalar, isso poderia levar a um maior percentual da classificação possível, como identificado por Bordet et al (2001), durante o estudo da relação de causalidade entre o medicamento (s) e a suspeita de RAM, por ocasião da existência de pacientes polimedicados nesse ambiente.

A explicação para um maior percentual de reações do tipo *provável* (44,1%) no nosso estudo seria a implicação de um medicamento durante a análise de causalidade, onde o grupo predominante nesse tipo de classificação foi o dos antibióticos (n= 230; 44,5%), principalmente àqueles pertencentes à classe das cefalosporinas (n=47) e penicilinas (n=117), que já são reconhecidamente causadores de reações adversas e de fácil análise como único fator causal para a reação adversa suspeita. Vale lembrar que, o conceito de uma reação do tipo *provável* é aquela que pode ser explicada pelo uso de

um medicamento com exclusão da doença e de outros medicamentos concomitante durante a sua administração.

A classificação quanto à severidade das RAM analisadas pelo CEFACE (*Leve*, 32%; *Moderada*, 52,2%; *Grave*, 4,4%; *Fatal*, 0,4%) mostrou resultado diferenciado do encontrado por Figueras (2003) no Sistema de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo (*Leve*, 47,1%; *Moderada*, 31,1%; *Grave*, 21,8%). Dados estatísticos obtidos no *Servicio de Toxicologia del Sanatório de Niños* de Rosário por Piola et al (2003), detectou um percentual de 59,9% do tipo *leve*, 35,6% *moderada*, 3,6% *grave* e 0,9% *letal*. Os dados demonstram que, a necessidade de uma intervenção é mais observada nitidamente quando se monitoram pessoas acometidas por RAM no meio hospitalar, caracterizando uma gravidade do tipo *moderada* (intervenção detectada), onde o percentual foi maior (52,2%). De 1.172 registros de notificações de RAM encontrados no banco de dados, 623 (53,1%) eram hospitalares que sofreram algum tipo de intervenção. Essas intervenções geralmente são identificadas pelo uso de antídotos específicos como corticóides e/ou antihistamínicos e facilitadas pela presença de uma equipe multidisciplinar nas instituições hospitalares. Essa presença tem sido abordada como um facilitador da farmacovigilância hospitalar pelo World Health Organization (WHO, 2002).

Segundo Arrais e cols (2005), todas as reações não desejadas resultantes de uma administração medicamentosa, tanto no âmbito hospitalar como extra-hospitalar, são de interesse nos sistemas de monitoramento, principalmente reações adversas que: a) coloquem a vida do paciente em perigo; b) são produzidas por fármacos de lançamento recente no mercado; c) provoquem reações fatais ou efeitos irreversíveis; d) provoquem ou prolonguem internamento hospitalar e induzam malformações congênitas. No CEFACE, o número de casos de RAM do tipo *grave* correspondeu a 4,4% (n= 51) das notificações que, em particular, merece uma discussão posterior mais detalhada.

Quanto ao tipo de reação adversa, segundo a classificação de Rawlins & Thompson (1991), foram detectados 1.036 casos do tipo A (88,0%) e 91 casos do tipo B (8,0%). Quarenta e cinco casos não foram possíveis de serem classificados (4%). O resultado mostrado por Piola et al (2003) encontrou para essa variável, 162 casos de RAM do tipo A (73,6%) e do tipo B, 58 casos correspondendo a 26,4%. O restante dos

casos desse estudo (n=19) não foi possível à classificação. Segundo Gruchalla (2003), aproximadamente 80% das Reações Adversas a Medicamentos são da classe A, caracterizadas como previsíveis e comuns derivadas do mecanismo farmacológico do fármaco. Os exemplos típicos para esse tipo são: a) toxicidade induzida por fármacos; b) efeitos adversos; c) efeitos secundários e d) interações medicamentosas.

Em relação à classe B, são aquelas incomuns e fazem parte as reações alérgicas ou imunoimediatas a medicamentos. Os exemplos típicos incluem reações idiossincráticas, intolerância ao fármaco e reações alérgicas ou de hipersensibilidade. Geralmente correspondem entre 6% a 10% das RAM. Nossos dados estão de acordo com a literatura e resultados de outros estudos, onde as reações do tipo A apresentaram maior frequência em relação à B. Também deve ser considerado que, apesar dessas últimas terem um quadro de maior mortalidade e menor morbidade, elas só ocorrem como visto nos exemplos típicos, em pacientes com uma prévia sensibilização e até mesmo, fatores condicionantes do próprio indivíduo como as idiossincrasias, tornando-se mais raras de ocorrerem.

O envio de carta-resposta ou o chamado *feedback* tem sido um dos procedimentos para estimular a notificação espontânea de casos suspeitos de RAM por profissionais de saúde e a população em geral (ARRAIS et al, 2005). Para garantir esse processo, a entrega da carta-resposta ao notificador, de acordo com o levantamento feito no banco de dados do centro, demonstra que tanto notificações espontâneas como busca ativa são contempladas. A resposta à busca ativa tem sido encaminhada ao Serviço de Farmácia na ausência de Gerência de Risco. Ainda assim, com um índice relativamente baixo de notificações espontâneas de RAM, o envio de carta-resposta sobre o caso suspeito precisa ser intensificado pelo CEFACE.

Um meio de colaboração proposto para evitar reexposições ao medicamento responsável pela reação foi à elaboração de um cartão de reação adversa como forma de identificar os princípios ativos, bem como os nomes comerciais (ANEXO F). A experiência do cartão foi inicialmente conferida em um hospital da rede pública, na época da estruturação e implantação do CEFACE, mas, desarticulado posteriormente do nosso trabalho, pois esse hospital passou a constituir a rede do Projeto Hospital Sentinela. Atualmente, o projeto com o cartão de reação adversa, está sendo novamente

restituído pelo centro, como uma forma de bônus, para um estímulo às notificações espontâneas de origem hospitalar e extrahospitalar.

Quanto à análise das notificações de Queixas Técnicas (QT) pode ser observado um ápice de envio no período 1999. Não houve uma explicação palpável para esse aumento, mas, 70% desse envio, cuja origem foi do Hospital de Messejana, decorreu da mudança de coloração de uma associação de frutose + aminofilina + KCl 10% + NaCl 10% (compatíveis em solução) e falta de eficácia durante o uso de anestésicos de determinado laboratório durante procedimento cirúrgico. Essas notificações foram provenientes de duas instituições públicas com processo de compra por licitação e participantes do projeto inicial, o que poderia ser uma provável explicação para o impulso de notificações de QT nesse período.

Dados obtidos pelo Sistema de Farmacovigilância da Vigilância Sanitária de São Paulo (FIGUEIRAS et al, 2003) consideraram como exclusivamente relatos de QT, 20 notificações que foram encaminhadas à divisão técnica responsável. Interessante abordar que, das 40 notificações relativas à ineficácia do medicamento enviadas a esse sistema, 10 foram consideradas como uma reação adversa, pois resultaram em efeito indesejável ao paciente. Não foi relatado pelo autor, qual medicamento ou classe terapêutica foi ineficaz. Nenhuma das nossas notificações precisou dessa análise posterior, não havendo, portanto, dado comparativo para tal.

Um fator condicionante nos nossos dados referentes às Queixas Técnicas ou Desvios de Qualidade, é que muitos dos produtos de saúde são provenientes de compras por licitações/pregões, processo bastante utilizado em instituições públicas. Isso pode gerar produtos de qualidade duvidosa, já que o preço mais baixo é a variável determinante.

Para isso, a articulação do envio das notificações de QT com as Vigilâncias Sanitárias locais, dando suporte operacional para a fiscalização *in loco* e resposta aos solicitantes, vem tendo uma parceria significativa para o desempenho obtido pelo CEFACE nos últimos três anos. A participação do CEFACE, com apresentação do trabalho intitulado “Identificando medicamentos com desvio de qualidade: a interface entre o centro de farmacovigilância do ceará e a vigilância sanitária” sobre o

levantamento das QT encaminhadas ao centro, em evento voltado para a vigilância sanitária, foi também uma abordagem para a expansão e conhecimento da sua atividade nesse contexto.

Quando comparamos nossos dados com os obtidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) quando da sua criação, observa-se uma associação clara dos primeiros envios de notificações de QT a ANVISA e a implantação da Rede Hospitais Sentinela, evoluindo de forma posterior durante os anos, sedimentando-se assim, o apoio institucional para a descentralização das atividades de monitoramento.

## **5.2. Perfil das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo grave**

As reações do tipo *grave* são aquelas que podem levar risco à vida do paciente, necessitando de medidas de suporte como, por exemplo, suspensão imediata e tratamento de forma intensiva, algumas vezes, em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Os 51 casos graves foram de origem hospitalar (n=49), extra-hospitalar (n=01) e outros (n=01). Isso demonstra que o risco de ocorrência e notificação de RAM *grave* é bem maior dentro do âmbito hospitalar. Criado et al (2004) relata que as reações adversas *graves* hospitalares mais freqüentes são as cutâneas fazendo parte desse grupo: **anafilaxia, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)**, síndrome da hipersensibilidade a droga e, dependendo do envolvimento sistêmico, as eritrodermias, a pustulose exantemática generalizada aguda (Pega), a necrose cutânea induzida por anticoagulante, as vasculites induzidas por droga e as reações tipo doença do soro. Nove casos foram responsáveis pela admissão hospitalar do paciente, sete não teve como causa de internação a RAM classificada como *grave* e 35 casos não consta esse dado. Nos casos de reações *graves*, a sensibilização dos profissionais de saúde em notificar é relativamente maior (49,0%; n=25), quando comparado ao número total de notificações espontâneas (40,4%) no total de RAM (n=1.172). Em sete casos *graves*, o paciente foi reexposto ao medicamento, demonstrando que a reexposição é um fator agravante que pode ocorrer e que muitas vezes a reação é mais intensa perante a segunda administração. Segundo Nagao-Dias et al (2004), a sensibilização a um determinado fármaco ocorre mais facilmente com as administrações intermitentes e repetitivas como, por exemplo, uso de penicilinas e insulinas do que com a administração ininterrupta.

Outro fator de importância na questão da sensibilização prévia seria a reatividade cruzada, onde o paciente apresenta uma resposta imune a um medicamento, do qual já está previamente sensibilizado por exposição anterior a outro de estrutura similar. Daí a relevância durante o levantamento de dados na anamnese clínica do paciente que, segundo Magalhães e Carvalho (2001), podem ser resumidos: a) duração, número de cursos de tratamento e via de administração; b) história prévia de alergia; c) história familiar; d) idade; e) coexistência de quadros patológicos, como lupus eritematoso sistêmico, mononucleose infecciosa, leucemias etc. Talvez a questão da história prévia alérgica seja um fator preponderante para o maior percentual encontrado na faixa etária de adultos no nosso estudo, mas não mencionado na história clínica presente no prontuário médico. Presume-se, portanto que, partindo-se da relevância mencionada por Magalhães e Carvalho (2001), de uma história clínica bem descrita realizada pelo médico, durante o acompanhamento do paciente, muitas dessas reações *graves* poderiam ser prevenidas.

Os medicamentos envolvidos nos casos de reações adversas *graves* do CEFACE, pertenciam a grupos farmacológicos, dentre eles, penicilinas e outros  $\beta$ -lactâmicos (ampicilina, penicilinas benzatina e procaína, oxacilina, ceftriaxona), anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), DAINES (ácido acetilsalicílico, cetoprofeno, diclofenaco, dipirona, meloxicam, misoprostol), derivados das sulfonamidas (furosemida), hipoglicemiantes (insulina), agentes quimioterápicos (etoposido) detectados na literatura como os principais responsáveis por reações de hipersensibilidade (GRUCHALLA, 2003).

Dentre as reações adversas *graves* notificadas (n= 87), destacaram-se as que afetam o sistema/órgão da pele (28%; n=24) que, de acordo com Criado et al (2004), são as que geralmente necessitam de internação hospitalar, muitas vezes em unidade de terapia intensiva ou de queimados, com observação minuciosa dos sinais vitais e da função de órgãos internos. O autor ainda destaca dentre essas reações, a Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), também conhecida como Síndrome de Lyell, esta última causada geralmente por sulfas, fenobarbital, carbamazepina, dipirona, piroxicam, fenilbutazona, aminopenicilinas e o alopurinol, porém é preciso considerar que continuamente são relatadas novas drogas capazes de

desencadeá-la. Para uma análise da gravidade em relação ao desfecho no paciente acometido, é importante referir que, a mortalidade para essas reações é cerca de 5% para a SSJ e para pacientes com NET é superior a 40%. Essa mortalidade pode aumentar em decorrência da idade e do aumento da área de superfície do destacamento epidérmico.

Quanto aos medicamentos envolvidos em relatos de SSJ destacam-se, segundo Gruchalla e Pirmohamed (2006), as penicilinas, sulfonamidas, cefalosporinas, macrolídeos, vancomicina. Também há indícios dessa reação com anticonvulsivantes (GRUCHALLA, 2003). Nosso resultado foi coerente com essas classes medicamentosas, tendo casos de SSJ com carbamazepina (n=1), fenitoína (n=1), fenobarbital (n=2) e uso concomitante com penicilina benzatina (n= 1), penicilina benzatina em uso concomitante com dipirona (n=1). Quanto à NET foram implicados os seguintes medicamentos comparados aos relatos da literatura, uso concomitante de penicilina benzatina, dipirona, fenobarbital e lincomicina (n=1).

As reações anafiláticas, também, segundo Criado et al (2004), são reações graves, que ocorrem de forma sistêmica, rápida e os medicamentos não são a causa mais importante, sendo responsáveis por 13 a 20% dos casos. Os medicamentos mais implicados são: antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (75% dos casos de anafilaxia nos EUA), cefalosporinas, sulfonamidas, hemoderivados, enzimas como a estreptoquinase, insulina (casos raros atualmente), vacinas (presença de conservantes, componentes protéicos), extratos alergênicos, protamina e progesterona. O resultado foi compatível com o autor, os casos de anafilaxia do CEFACE incluíram a penicilina procaína com um caso e ceftriaxona com um caso associado a pielonefrite.

Outras reações foram descritas em notificações enviadas de casos clínicos de RAM como anafiláticas, mas, como ocorreram com antiinflamatórios não hormonais (diclofenaco; n=1 e cetoprofeno; n=1) foram intituladas e baseadas no relato de Criado et al (2004), como reações do tipo anafilactóides, distintas da anafilaxia. As reações anafilactóides mimetizam a anafilaxia, embora não sejam relacionadas a mecanismos imunes e geralmente podem ocorrer pelo ácido acetilsalicílico, Drogas Antiinflamatórias Não Esteroidais (DAINES), contrastes iodados, inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) e fluoresceína.

Outros casos *graves* incluíram intoxicação digitalica (n=2); metemoglobinemia associada à cianose com o uso da dapsona (n=1); lupus eritematoso sistêmico com uso contínuo de levonorgestrel (n=1) e malformação cardíaca e de membros superiores com o uso de misoprostol (n=1). Vale fazer uma consideração sobre esse último dado envolvendo o medicamento misoprostol, substância pertencente à lista C<sub>1</sub>, regulamentada pela Portaria 344/98, cujo parágrafo único menciona: “As vendas de medicamentos a base da substância Misoprostol constante da lista "C1" (outras substâncias sujeitas a controle especial) deste Regulamento Técnico, ficarão restritas a estabelecimentos hospitalares devidamente cadastrados e credenciados junto a Autoridade Sanitária competente”. Ainda sobre essa portaria, é feita uma observação quanto às embalagens e a gravura impressa de uma mulher grávida dentro de um círculo cortado, bem como as seguintes expressões impressas e inseridas na tarja vermelha: "Atenção: Uso sob Prescrição Médica" - "Só pode ser utilizado com Retenção de Receita" - "Atenção: Risco para Mulheres Grávidas" - "Venda e uso Restrito a Hospital". De acordo com essa regulamentação, é vedada também distribuição de amostra grátis do mesmo.

Várias foram às considerações publicadas a cerca do uso indevido desse medicamento por mulheres grávidas como abortivo e o risco de nascimentos de crianças com malformações congênitas (COELHO, 1998; MOREIRA et al, 2001; OSORIO-DE-CASTRO et al, 2004).

### **5.3. Perfil das notificações de Reação Adversa a Medicamento do tipo fatal**

Os casos *fatais* detectados no banco do CEFACE, apesar do número bem reduzido (n=05; 0,4%), merecem também uma abordagem mais detalhada.

Tem sido relatado na literatura um percentual relativamente baixo de ocorrência de Reação Adversa a Medicamento do tipo *fatal* e isso é condizente com os dados do CEFACE. Esse fato pode ser demonstrado pelo resultado obtido através do levantamento feito por Debesa (2004), no Sistema Cubano de Farmacovigilância, onde o percentual de reação adversa do tipo *fatal* foi de 0,2%. Outro dado também observado para a questão da severidade *fatal* foi o de Piola et al (2003) com 0,9% dos casos de RAM. Já os relatados por Moore et al (1998), foram elevados, com um percentual de

casos fatais de 13% (n=4), sendo 03 casos notificados para pacientes com faixa etária acima dos 65 anos.

Quanto à relação dos medicamentos responsáveis e/ou contribuidores do desfecho *fatal* para a reação adversa, a pesquisa do banco de dados do CEFACE mostrou o uso de dapsona, oxacilina, glucantime, vancomicina, metronidazol, ranitidina, paracetamol, e como tratamento não medicamentoso, o plasma fresco congelado. Debesa (2004), evidenciou no seu trabalho uma maior participação de penicilinas, no caso sódica e procaína (13 casos), estreptoquinase (5 casos), dipirona e cefazolina (4 casos), gentamicina, paracetamol, lidocaína e tiopental em conjunto (2 casos) em casos fatais inseridos no Sistema Cubano de Farmacovigilância.

Não houve diferença para as faixas etárias acometidas por reação adversa *fatal*, mas, a questão do quadro clínico do paciente acometido pela RAM, foi implicada em conjunto, em dois casos, resultando em classificação quanto à causalidade como possível. Os casos envolvendo o uso de oxacilina e o uso da dapsona foi classificado como de causalidade *definida*. A classe das penicilinas tem sido demonstrada na literatura, como uma das grandes responsáveis por choque anafilático, resultando em morte, como o desfecho de uma criança de um ano de idade encontrado nos nossos dados. Em termos de estudos imunológicos, o choque anafilático (CA) enquadra-se na alergia tipo I constituindo a sua forma mais grave e potencialmente fatal. Essa reação depende da formação de anticorpos IgE, sendo desencadeada pela combinação antígeno-anticorpo na superfície de determinadas células (mastócitos e basófilos), com liberação de substância farmacologicamente ativas, dos quais o principal é a histamina. Tem-se observado que o acidente é mais comum nas pessoas entre 20 e 40 anos, sendo raro em crianças. Os indivíduos mais suscetíveis são os portadores de manifestação alérgica, especialmente respiratória, ou os que apresentam nítida história de alergia em seus antecedentes (Choque anafilático em otorrinolaringologia, 2006). No nosso estudo não foi encontrada na história clínica, se a criança havia tido alguma reação alérgica anterior a mesma substância ou produto semelhante.

O outro caso *fatal* com causalidade *definida* registrada pelo CEFACE foi a Síndrome de Hipersensibilidade a Dapsona em um paciente de 55 anos, tendo sido pronunciada por Bucarechi et al (2004) como sendo uma síndrome grave e

provavelmente não tão rara, necessitando de uma atenção minuciosa por parte dos médicos que utilizam esse medicamento para o tratamento da hanseníase.

Casos com causalidade *possível*, onde além dos efeitos adversos decorridos do uso de medicamentos para o tratamento de determinada doença e o próprio quadro clínico em que se encontrava o indivíduo, analisados de forma concomitante, também podem resultar em óbito. Foi o resultado estabelecido pelo uso de oxacilina, vancomicina, paracetamol, ranitidina e metronidazol responsável pelo quadro de farmacodermia com agravamento do quadro clínico do paciente.

Em relação aos elementos do sangue, também foi registrada no banco de dados do CEFACE, a ocorrência de um caso *fatal* com envolvimento de lesões acneiformes e urticariforme, Síndrome da Angústia Respiratória e edema agudo do pulmão durante a transfusão de plasma fresco em uma paciente de 21 anos, portadora de paralisia cerebral com admissão hospitalar por hemorragia desconhecida. A reação foi classificada quanto à causalidade contextualizando não somente a reação pós-transfusional, mas também, o quadro admissional hospitalar. Apresentou durante a história clínica pregressa de 1ª internação hospitalar, um quadro de reação urticariforme associada ao prurido na primeira transfusão de plasma fresco congelado e, posteriormente uma 2ª transfusão, resultando em um quadro associado com Síndrome da Angústia Respiratória no adulto (SARA) e edema agudo de pulmão pós-transfusional. Uma reação ao sangue ou aos seus elementos tem sido denominada na literatura como reação do tipo pós-transfusional. Segundo o Manual Merck de Medicina (2006), o sangue é um tecido vivo e sua transfusão, bem como de seus elementos, de um doador para um receptor, é uma forma de transplante. O plasma fresco congelado é uma fonte não-concentrada de todos os fatores de coagulação, exceto as plaquetas. Ele pode ser usado para corrigir uma tendência hemorrágica de causa desconhecida ou associada à insuficiência hepática e pode suplementar concentrado de glóbulos quando não se dispõe de sangue total para exsangüineotransfusão (MANUAL Merck de Medicina, 2006).

No relato de caso registrado pelo CEFACE, o uso de plasma fresco congelado foi para tratamento da hemorragia de causa desconhecida, sendo administrada, como conduta médica para o quadro reacional, as hemáceas lavadas. Segundo Verrastro et al (1996), a utilização de hemáceas lavadas tem como objetivo reverter à complicação

resultante da transfusão (reação grave ao plasma), que no caso clínico descrito foi sem sucesso. Ainda, de acordo com o Manual Merck de Medicina (2006), a ocorrência de reações transfusionais do tipo *fatais* é rara na população.

Quanto ao uso do Antimoniato de meglumina e casos *fatais*, tem sido relatado pela base de dados Micromedex, efeitos adversos cardíacos como inversão da onda T e prolongamento do intervalo QT, mas os mesmos são dose dependente (Reação do Tipo A). Efeitos adversos sérios quando ocorrem geralmente acometem a região hepática ou cardíaca, sendo prudente a suspensão do tratamento. Há relato de morte na base de dados, com um paciente usando 60mg/Kg/dia de antimoniato durante quatro semanas de tratamento, bem como outros óbitos por cardiotoxicidade com doses também de 60mg/Kg/dia ou 30mg/Kg/dia. A taquicardia também foi evidenciada nesse caso. As precauções devem ser tomadas quando pacientes apresentam problemas cardíacos, mas, no nosso relato clínico não foi observado se o paciente acometido pela RAM identificada como arritmias cardíacas, sofria de tal intercorrência.

#### **5.4. Levantamento dos excipientes de risco para Reação Adversa a Medicamentos (RAM), de acordo com a literatura científica, a partir da formulação dos 11 medicamentos mais vendidos no Brasil**

Os 10 excipientes farmacêuticos identificados pelo estudo, tiveram como a base à formulação dos 11 medicamentos mais vendidos no Brasil, e foram citados por Buck (1996), como um fator contribuinte para a relação de causalidade frente a uma suspeita de Reação Adversa a Medicamentos (RAM). Esse levantamento a cerca dos excipientes farmacêuticos, tem sido uma proposta já colocada por Napke (2004), onde o fármaco não deve ser analisado de forma isolada em estudos avaliativos sobre fatores causais para RAM, mas, sim associado aos seus componentes chamados “inertes”. A pesquisa identificou o Metilparabeno e Propilparabeno (Conservante antifúngico); Corante FD&C amarelo nº5 (tartrazina) (Corante); Sulfitos em geral (Bissulfito de sódio) (Antioxidante); Benzoato de sódio (Conservante antifúngico); Lactose (Edulcorante); Cloreto de Benzalcônio (Conservante antimicrobiano, Tensoativo); Sorbitol (Edulcorante, umectante); Álcool Benzílico (Conservante antimicrobiano); Propilenoglicol e Polietilenoglicol (Solubilizante), como excipientes farmacêuticos de risco.

A literatura científica tem mencionado casos de RA relacionados a excipientes farmacêuticos e seus riscos, que, entre eles podemos destacar: a) reações dermatológicas devido à presença de metilparabeno e propilparabeno na formulação; b) erupções cutâneas e anafilaxia com o benzoato de sódio; c) broncoconstrição e anafilaxia devido ao cloreto de benzalcônio; d) diarreia e náusea com sulfitos em geral; e) dores abdominais com a lactose; f) anafilaxia e vômito com o amarelo tartrazina; g) diarreia com o sorbitol; h) síndrome de “*gasping baby*” com o álcool benzílico; entre outros (BUCK, 1996).

De acordo com Soni et al (2001), numerosos casos de reações adversas para parabenos e benzoatos em indivíduos sensíveis têm sido reportados na literatura médica. Ainda segundo o autor, parabenos e benzoatos são frequentemente considerados em conjunto quando se referem às reações de sensibilidade por conta de suas estruturas similares. Os parabenos após seu metabolismo são convertidos em parte ao ácido *p*-hidroxibenzóico, estruturalmente relacionado à aspirina, uma substância produtora bem conhecida de reações de hipersensibilidade. Muitas dessas reações são leves e geralmente envolve casos de reações de contato associadas com o uso de parabenos em formulações cosméticas. Jackson (1992) apud Soni et al (2001), relata que a combinação de metilparabeno e propilparabeno nas formulações farmacêuticas é a forma mais utilizada. Segundo Vilaplana e Romaguera (2003), o benzoato de sódio tem sido associado a casos de reações anafiláticas.

Os achados citados por Graf (2001), demonstram que o uso de cloreto de benzalcônio agrava o quadro de rinite medicamentosa induzida por descongestionantes nasais, que segundo Scadding (2000) é considerado além da rinite alérgica, um efeito adverso causado por este excipiente. Em relação ao efeito adverso de broncoconstrição, em um estudo citado por Buck (1996) em pacientes asmáticos e não asmáticos, observou-se uma redução significativa dos testes da função pulmonar e aumento da congestão nasal por uso prolongado de produtos contendo cloreto de benzalcônio, respectivamente.

Segundo Ansel et al (2000), o sintoma mais freqüente de uma reação ao sulfito é a dificuldade para respirar. Outros sintomas são: diarreia, náusea e vômitos, cólicas

abdominais, tontura, respiração ruidosa, urticária, coceira, edema local, exantema, dificuldade para engolir, cefaléia, desmaios, mudanças da temperatura corporal, dor torácica, alterações na frequência cardíaca, inconsciência e coma. Os sintomas normalmente ocorrem minutos após a ingestão de alimentos ou medicações que contêm sulfito. Muitas pessoas sensíveis ao sulfito têm asma ou outras condições alérgicas.

A lactose é comumente utilizada como diluente nas formas farmacêuticas. A sensibilidade de pacientes sensíveis à ingestão de lactose pode variar em termos de severidade, chegando o paciente a apresentar diarreia, flatulência, dores abdominais resultando em restrição do seu consumo após ingestão de 3g ou menos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997).

Numerosos corantes são usados em produtos farmacêuticos. Dentre esses, vários têm sido associados com reações adversas severas. O corante tartrazina é conhecido como um potente perigo em indivíduos intolerantes à aspirina (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997). Aproximadamente 2 a 20% de asmáticos são sensíveis à aspirina. Em estudos realizados por Stevenson et al (1986) e por Simon (1984), a incidência de reação cruzada para tartrazina tem sido inferior a 2,4%. Podem ocorrer reações decorrentes do uso desse corante (broncoespasmo agudo, urticária não imunológica, eosinofilia e angioedema) em indivíduos com ou sem história de intolerância à aspirina. Raramente ocorrem reações anafilatóides não imunológicas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997).

No caso do excipiente sorbitol, assim como outros adoçantes (sacarina, aspartame e frutose) têm sido largamente utilizados em formulações farmacêuticas, principalmente às destinadas à pediatria. De acordo com Buck (1996), embora muitos pacientes sejam tolerantes a esses açúcares, alguns podem experimentar reações de hipersensibilidade. O uso de sorbitol, assim como a lactose, pode ser associado à diarreia e dores abdominais, mas, raramente é a grande quantidade contida nessas formulações responsável por esse fato.

O álcool benzílico é comumente usado como preservativo em muitas soluções e medicamentos injetáveis. Segundo a American Academy of Pediatrics (1997), um número de mortes neonatais e complicações metabólicas e respiratórias severas em

prematturos de baixo peso ao nascer, tem sido associado, com o uso destes agentes em soluções intravasculares salinas bacteriostáticas e soluções para lavagem do tubo traqueal. A incidência de mortalidade de infantes prematturos, *Kernicterus* e hemorragia intraventricular reduziram notadamente após descontinuação de soluções conservantes como o álcool benzílico. Em neonatos sobreviventes, expostos ao álcool benzílico, foi também encontrada associação com morbidade, incluindo paralisia e retardo no desenvolvimento. São observados também na literatura, casos envolvendo o uso de álcool benzílico, presente em formulações injetáveis como conservante antimicrobiano, sendo associado a colapso cardiovascular neonatal caracterizado por acidose metabólica e anormalidades hematológicas, e em pacientes idosos, relatos de reações de hipersensibilidade como dermatite de contato, náuseas e angioedema (BUCK, 1996). De acordo com Ansel et al (2000), o álcool benzílico é usado como conservante em preparações parenterais destinados ao uso em múltiplas doses no paciente.

O cloreto de benzalcônio também tem sido relatado por Buck (1996), como o responsável pela diminuição significativa da função pulmonar e reações de hipersensibilidade em pacientes asmáticos, assim como, o uso de sulfitos presentes nas formulações de medicamentos. Segundo estudo realizado por Scadding (2000), observou-se que, em um número de 1.000 pacientes, 10 experimentaram reações de hipersensibilidade ao cloreto de benzalcônio, correspondendo a uma prevalência menor que 1%.

Segundo Buck (1996), tanto o sorbitol como a lactose, tem sido associados a relatos de transtornos gastrintestinais como diarréia e dores abdominais.

Em relação ao corante tartrazina ou amarelo tartrazina, relatos de Buck (1996) associam o seu uso, às reações de hipersensibilidade manifestadas em pacientes com predisposição alérgica, podendo ser identificadas por anafilaxia, broncoconstrição, angioedema, urticária, dores abdominais e vômitos, bem como, dermatite de contato. Segundo a RDC 137/03 (BRASIL, 2003d), o medicamento que utilizar o corante amarelo tartrazina, deve trazer advertência quanto a sua presença em formulações e seus efeitos prejudiciais ao organismo de determinados indivíduos.

Os autores Greenberg e Soni (2001), descrevem os conservantes metilparabeno e

propilparabeno como os responsáveis por numerosos casos de sensibilização como *rash*, eczemas, sendo necessárias concentrações elevadas de 5-15% para sua detecção através do “*patch testing*”. Têm sido reportadas reações alérgicas por ingestão de produtos que contenham parabenos, embora evidências rigorosas de alergenicidade de parabenos ingeridos sejam desconhecidas.

Em relação ao benzoato de sódio, utilizado como conservante antifúngico existe uma associação com o aparecimento de erupções cutâneas como urticária imune associada a angioedema, eczema atópico, dermatites de contato (VILAPLANA; ROMAGUERA, 2003).

A identificação de excipientes problemáticos pode levar a Indústria Farmacêutica (IF) a reavaliar seus produtos, propondo modificação das formulações farmacêuticas, através de solicitações junto a ANVISA, fato este regido pela RDC 140/03 (BRASIL, 2003e). Alguns exemplos sobre isso podem ser citados como: retirada de ácido bórico pela Resolução RE nº 552 em formulações pediátricas e a substituição do componente mercúrico tiomersal pela clorexidina através da Resolução RE nº 528 em formulação farmacêutica para cicatrização de ferimentos (BRASIL, 2001c; BRASIL, 2001b)..

#### **5.5. Identificação do (s) excipiente (s) de risco suspeito (s) de RA coletado (s) no banco de dados de RAM.**

A partir da divulgação por Napke (2004) sobre a introdução na relação causal de ocorrência de efeitos adversos na população sobre substâncias chamadas “inertes”, alguns casos de suspeita de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) enviados ao CEFACE (n=3; 0,25% do total de casos coletados do banco de RAM) tiveram em seu estudo de causalidade, a identificação dos excipientes farmacêuticos de risco. Uma hipótese levantada para esse número relativamente baixo de notificações baseia-se na questão de que a maioria dos excipientes é utilizada em baixas concentrações como citado por Oliveira e Storpirtis (1999) e daí serem raras as suas reações adversas.

A média de idade foi de 22 anos, sendo a faixa de adultos a mais acometida, mas não foi encontrado trabalho para análise comparativa. Esses casos tiveram origem 100%

extrahospitalar, o quê pode ser explicado pela facilidade de identificar através do nome comercial do produto, que geralmente é a forma mais notificada para essa origem, seu (s) princípio (s) ativo (s), bem como os excipientes da sua formulação e sua relação causal com a suspeita de RAM detectada. Isso não ocorre em ambiente hospitalar, pois os mesmos são solicitados através de licitações públicas onde a designação é feita pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou Denominação Comum Internacional (DCI). Essas observações podem justificar a inexistência de casos na área hospitalar.

Outro fator condicionante para a dificuldade de se avaliar casos hospitalares e envolvimento dos excipientes farmacêuticos, é a grande variabilidade e rotatividade de laboratórios fabricantes dentro da instituição, inviabilizando uma análise voltada para a formulação completa dos produtos, pois cada fabricante tem seus constituintes farmacêuticos. Isso é observado tanto no método de notificação espontânea como de busca ativa, mas, esse último método apresenta uma maior parcela de obstáculos devido à reação adversa já ter ocorrido e no prontuário médico, seja na evolução da história clínica ou da enfermagem, não conter a observação de qual laboratório produtor do medicamento envolvido na reação.

Assim como as notificações de RAM analisadas de forma geral, o sexo feminino também foi o mais acometido por efeitos indesejáveis relacionados aos excipientes farmacêuticos. Não foi encontrado nenhum trabalho que fizesse inferência entre maior acometimento por mulheres e excipientes farmacêuticos, mas, segundo já mencionado por Drici e Clement (2001), alguns fatores podem, além das diferenças na farmacocinética e na farmacodinâmica, explicar esse fato preponderante para o surgimento de RAM nas mulheres em relação aos homens como: a) diferenças no peso corporal; b) níveis hormonais ou consumo de medicamentos; c) maior ida às consultas médicas ou maior cumprimento/adesão às prescrições médicas.

Vale salientar que, os indivíduos que apresentaram os efeitos adversos que ocorreram com excipientes, relataram uma história de hipersensibilidade alérgica prévia a outras substâncias, principalmente as já conhecidas na literatura como alérgenas. Esse fato tem sido comentado por alguns autores como um fator condicionante para o surgimento de RAM (GRUCHALLA, 2003; GRUCHALLA; PIRMOHAMED, 2006; NAGÃO-DIAS et al, 2006).

O envolvimento de corante amarelo tartrazina, metabissulfito de sódio e metilparabeno já foram abordados na literatura e identificados como provocadores de efeitos adversos e suas respectivas reações: reação cutânea bolhosa; edema palpebral e urticária (BUCK, 1996; SONI, 2001; JACKSON apud SONI, 2001).

Segundo Buck (1996), o corante amarelo tartrazina apresenta reações de hipersensibilidade que podem ser manifestadas em pacientes com predisposição alérgica, identificada por anafilaxia, broncoconstrição, angioedema, urticária, dores abdominais e vômitos, bem como, dermatite de contato. Nosso dado relativo ao corante tartrazina está condizente com a literatura, pois a reação adversa descrita foi reação cutânea bolhosa, descrita também pelo autor como reações dermatológicas.

Um dado importante para a tartrazina é que sua hipersensibilidade ocorre em 0,6 a 2,9% da população, sendo sua incidência maior em indivíduos atópicos ou com intolerância aos salicilatos (BHATIA, 2000). Como precaução para reações adversas, os fabricantes são obrigados por lei a destacar uma advertência na bula e na embalagem dos medicamentos que contêm esse corante (BRASIL, 2003). Um estudo realizado por Balbani et al (2006), demonstrou que, em 73 apresentações analisadas de marcas comerciais de venda livre ou sob prescrição médica, sete apresentações (9,5% do total) continham esse corante e todas as bulas carregavam a advertência determinada pela Resolução 572/02 da ANVISA (BRASIL, 2002).

Ansel et al (2000), alerta que, dentre os sintomas de uma reação ao sulfito pode ser verificado o edema local, resultado esse encontrado na avaliação de causalidade do CEFACE para o caso estudado. Ainda de acordo com o autor, muitas pessoas sensíveis ao sulfito têm asma ou outras condições alérgicas. Essa abordagem para condições alérgicas se aplica ao caso, por conta do relato clínico de história alérgica a DAINES.

Para a notificação de RAM relativa à urticária *versus* metilparabeno, Soni *et al* (2001) aborda que numerosos casos de reações adversas para parabenos em indivíduos sensíveis têm sido reportados na literatura médica. Também tem a questão da metabolização parcial de parabenos em ácido  $\rho$ -hidroxibenzóico, cuja estrutura tem semelhança com a aspirina, e esta já sendo conhecida por seus problemas de reações de

hipersensibilidade em indivíduos suscetíveis. Isso é evidenciado no relato do caso, já que o indivíduo acometido apresentava história de alergias à crustáceos.

Quando levantada à questão da causalidade, é interessante comentar que nenhuma notificação foi *definida*. Isso é explicado pela existência de outros fatores causais como a associação da dipirona no caso do edema palpebral (causalidade do tipo *possível*); uso do diclofenaco de potássico e aparecimento de reação cutânea bolhosa (causalidade *possível*) e a inferência ao imidazoliniuréia no caso da urticária (causalidade *possível*). Como dois casos sofreram intervenção, estes foram classificados quanto à gravidade como *moderada* e um *leve*, por desaparecimento dos sintomas de forma espontânea.

Todas as reações foram do tipo B, quanto à classificação de Rawlins e Thompson (1991), pois, de certa forma, foram inesperadas, já que os pacientes não reduziram a dose, mas sim, em dois casos houve a suspensão do medicamento e relataram uma história prévia de hipersensibilidade às substâncias alergênicas.

O CEFACE como forma de prevenção para a ocorrência de novas reexposições a essas substâncias, advertiu os pacientes quanto à utilização de grupos que pudessem provocar uma reatividade cruzada e promoveu à entrega do cartão de reação adversa.

Apesar dessa investigação inicial, o nosso estudo serve como primeiro passo para relacionar efeitos adversos notificados ao centro e os excipientes farmacêuticos contidos nos produtos medicamentosos. Para isso, é necessário sensibilizar essa questão aos profissionais de saúde e à comunidade diante de uma abordagem mais intensa quanto à notificação espontânea e por nomes comerciais associados ao princípio ativo.

## 6. CONCLUSÕES

- O método de notificação espontânea, preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o ideal em sistemas de farmacovigilância mundiais, apresentou uma redução significativa após a implantação do Projeto Hospitais Sentinela (PHS), mas esse déficit é um problema em comum nos trabalhos pesquisados sobre monitoramento de medicamentos. Observou-se uma importância significativa e interesse da equipe do CEFACE na busca ativa de casos de RAM, apresentando uma evolução mais perceptível a partir de 2000;
- Foi observado um maior índice de notificações de RAM e QT oriundas do meio hospitalar com ênfase para a rede pública;
- Um fator condicionante para os dados de Queixas Técnicas, é a obtenção produtos de saúde por licitações/pregões, um processo bastante utilizado em instituições públicas. Isso pode gerar produtos de qualidade duvidosa, já que o preço mais baixo é a variável determinante. Na análise do banco de QT, o maior número de notificações foi referente à falta de eficácia e mudança de coloração;
- O maior acometimento de RAM pelo sexo feminino e pela faixa etária de 21 a 30 anos, está de acordo com a literatura pesquisada;
- O profissional farmacêutico teve uma grande participação como notificador, uma evidência observada pela intensa mobilização do CEFACE em atividades da graduação e pós-graduação no curso de Farmácia;

- O perfil quanto aos medicamentos envolvidos foi maior para os anti-infecciosos de uso sistêmico, os quais têm sido uma das classes responsáveis por reação adversa. O uso disseminado e estabelecido da oxacilina no meio hospitalar resultou no fármaco com elevado número de notificações de RAM. Também foi identificado no estudo, o uso de combinações em doses fixas, responsáveis pelo surgimento de RAM, assim como o fato de algumas, como o grupo dos anti-hipertensivos, apresentarem combinações irracionais;
- O sistema/órgão com maior ocorrência para Reação Adversa a Medicamentos foi o dermatológico, devido maior visibilidade e facilidade de diagnóstico durante exame clínico;
- Para a classificação quanto à causalidade o maior número foi observado para as reações do tipo *provável*, onde o envolvimento relacionava um medicamento para ocorrência do (s) efeito (s) adverso (s). Quanto à gravidade, a maioria das notificações de RAM foi classificada como *moderada*. No levantamento dos dados, a intervenção médica como suspensão do medicamento, troca do mesmo por outro ou uso de antídotos foi fator determinante no caso;
- As RAM foram em grande parte do tipo A, pois se tratavam de reações esperadas, devido ao próprio mecanismo de ação ou presentes na bula do medicamento analisado;
- Destacou-se dentro do estudo, uma maior observância para as reações do tipo *grave* e *fatal*, com maior percentual para a faixa etária de adultos e distribuição uniforme,

respectivamente. As reações *graves*, pelo menos o que se espera, é que ocorram em pacientes debilitados como os de faixa etária extrema (crianças e idosos);

- Não houve diferença entre o método adotado para notificar as reações do tipo *grave*, mas, o principal notificador foi o profissional farmacêutico (48,0%), apesar deste não participar ativamente dos cuidados ao paciente como o médico e a enfermeira, onde o percentual poderia ter tido maior preponderância. Para as reações *fatais*, o método de busca ativa, realizado pela equipe do CEFACE, obteve um maior resultado;
- A maioria das notificações de RAM *graves* foi originada do ambiente hospitalar, sendo as *fatais*, na sua totalidade. Isso pela existência de uma equipe multidisciplinar no dia-a-dia e maior exposição a fatores de risco como polimedicação e o próprio quadro clínico do indivíduo;
- Quanto ao medicamento envolvido, chama-se a atenção para o uso das penicilinas, tendo um grau de risco elevado para a ocorrência de reações anafiláticas, principalmente a indivíduos com história de hipersensibilidade alérgica e o uso inadequado do misoprostol como abortivo, após um longo período de advertências direcionadas à população, e o surgimento de reação grave como a malformação congênita. Outro fator interessante e muitas vezes não alertado em alguns procedimentos médicos é o uso de contrastes radiológicos e o risco para o surgimento de reação adversa;

- Como já era esperada, a pele foi o sistema com maior ocorrência de RAM, seguido do estado geral. Mais uma vez dando ênfase a questão da maior facilidade pelo profissional de saúde em diagnosticar esse tipo de RAM;
- Os medicamentos envolvidos nas reações adversas *fatais* foram àqueles de uso rotineiro em tratamentos específicos como a hanseníase, calazar e infecções bacterianas aos quais a população está sujeita. Dapsona, glucantime e oxacilina foram os fármacos implicados no estudo. Ocorreram reações adversas a elementos do sangue, os quais também podem contribuir para o óbito, necessitando de uma história clínica bem detalhada para a segurança do transplantado;
- No estudo de causalidade de casos suspeitos de RAM, fez-se necessária a introdução de mais um fator de risco para os efeitos indesejáveis decorrentes da terapia medicamentosa. Os excipientes farmacêuticos, muitas vezes é um fator desconsiderado durante a prescrição médica, até mesmo por conta do desconhecimento pelo paciente e do seu médico quanto à possibilidade de processos alérgicos a esses componentes. O banco de dados de RAM do CEFACE demonstrou três casos envolvendo excipientes como metilparabeno (conservante antifúngico), corante amarelo tartrazina (corante) e metabissulfito de sódio (antioxidante) associado ao princípio ativo do medicamento, como os responsáveis por reações adversas, principalmente em indivíduos susceptíveis às substâncias alergênicas;
- O profissional notificador, bem como a população em geral, tem que ser incentivada a notificar toda suspeita de Reação Adversa a Medicamento (RAM) e Queixas Técnica (QT) aos órgãos responsáveis pelas atividades de vigilância sobre a

utilização de medicamentos, para que sejam estabelecidas medidas administrativas dentre elas: a) Retirada de produtos inadequados do mercado; b) Mudanças nas suas bulas e c) Restrição de uso na população;

- Espera-se com essa dissertação de mestrado sobre as atividades realizadas pelo CEFACE durante os nove anos de experiência, uma maior visibilidade desse projeto, que tem contribuído para a formação de gerações na área acadêmica e profissional, a partir de sua implantação em 1996 e de certa forma, dentro das limitações decorridas, minimizar o dano das RAM durante a terapia medicamentosa do paciente.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

### **7.1. Limitações**

O Centro de Farmacovigilância do Ceará, ao longo desses nove anos de atividades voltadas para a monitorização de riscos advindos do uso de medicamentos em indivíduos hospitalizados e não hospitalizados, tem apresentado algumas limitações durante o processo. A insuficiência de recursos humanos do CEFACE, atribuída principalmente à participação condicional dos acadêmicos de Farmácia, tem tornado o trabalho limitante ao campus do Porangabussu, resultando em uma deficiência de desenvolvimento e acompanhamento de projetos fora deste.

Nosso estudo não pode ser extrapolado para a população em geral, pois está condicionado à sensibilização dos profissionais de saúde em notificar, bem como ao usuário de medicamentos. Também deve ser considerado o número pequeno de notificações encaminhadas ao CEFACE durante todo o período analisado.

O não reconhecimento do CEFACE como um centro pioneiro e participante colaborador, em diversos momentos da história do Brasil, a cerca da monitorização dos riscos referentes ao uso dos medicamentos por uma parte da população, tem sido refletido perante a falta de mobilização de recursos financeiros. Provavelmente, pelo mesmo funcionar em instituição de ensino e não em órgãos de vigilância, o quê tem ocorrido com outros centros existentes no país.

## 7.2. Recomendações

Através desse trabalho de avaliação do seu funcionamento, diante do seu papel importante como centro pioneiro no processo de farmacovigilância, disseminador de conhecimento na área de extensão e pesquisa e contribuidor para o Uso Racional de Medicamentos, fazem-se necessárias algumas recomendações como forma de complementar as atividades do CEFACE:

- Há necessidade de extrapolar as questões de monitoramento para a farmacoterapia ambulatorial associada à atenção farmacêutica, tornando-se um exercício cotidiano para o estudante de Farmácia e sua agregação junto aos outros profissionais atuantes;
- Há uma necessidade de ser trabalhada a graduação dos cursos da área de saúde em todo o seu contexto, ao que diz respeito à farmacovigilância e suas atribuições, bem como a divulgação das atividades do centro, buscando pela base educacional desses futuros profissionais à sensibilização para o Uso Racional de Medicamentos (URM);
- Procurar meios de trabalhar de uma forma mais atuante a população, quanto aos riscos inerentes ao medicamento e seu uso inadequado, utilizando-se como passo inicial a questão da divulgação do cartão de reação adversa na atenção básica;
- É imprescindível o estabelecimento de parcerias concretas com órgãos de mesma atividade ou atividades afins e mobilização contínua de profissionais de saúde de um modo geral, com a perspectiva de assegurar a continuidade desse projeto de

extensão destinado à comunidade acadêmica e a população em geral;

- Talvez um dos grandes pilares para o desenvolvimento mais eficaz do CEFACE, fosse o reconhecimento do centro como o órgão estadual oficial perante a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com canalização de recursos financeiros e conseqüentemente humanos e participação ativa dentro do sistema de monitoramento nacional;

## REFERÊNCIAS

ABRAFARMA. **Números Abrafarma:** perfil e comparativo de vendas nominais 2003 x 2002. 2004. Disponível em: <<http://www.abrafarma.com.br/numerosabrafarma.htm>>. Acesso em: 19 abr. 2006.

ADKINSON JR, N. F.; ESSAYAN, D.; GRUCHALLA, R.; HAGGERTY, H.; KAWABATA, T.; SANDLER, J. D. **Task force report:** future research needs for prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 109, p. 5461-5478, 2002.

AGUIAR, C.M.; FERREIRA, M.A.M.; FRANCELINO, E.V. CEFACE: Desenvolvimento de instrumentos para a prática de farmacovigilância. In: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Pró Reitoria de Pesquisa e Extensão. XXII Encontro de Iniciação Científica, 2003, Fortaleza. **1 CD-ROM**.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. “Inactive” Ingredients in Pharmaceutical Products: update (subject review). **Pediatrics**, v. 99, n. 2, p. 268-278, Feb. 1997.

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS (ASHP) **Guidelines for providing pediatric pharmaceutical services in organized health care systems:** medication therapy and patient care: specific practice areas-guidelines. 1994. Disponível em: <[http://www.ashp.org/bestpractices/medtherapy/Specific\\_Gdl\\_Peds.pdf](http://www.ashp.org/bestpractices/medtherapy/Specific_Gdl_Peds.pdf)>. Acesso em: 19 June 2006.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V. **Farmacotécnica:** formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ARAÚJO, W.N.; OLIVEIRA, W.K.; BARRETO, E.F.; DA PONTE, M.S.R.; MELO, I.M.I.A.; FERREIRA, M.A.D.; FONTELES, M.M.F.; VILAR, D.C.L.E.; TANAKA, M.S.Y.; HATCH, D.I. Reações Adversas depois da administração do Sacarato de Hidróxido de Ferro III endovenoso em unidades de hemodiálise, Fortaleza-CE-Resultados preliminares. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE SAÚDE COLETIVA, VII, 2003, Brasília. **Livro de resumos II**.

ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância no Brasil. O papel da comissão instituída pela portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) nº 40 de 09/05/95. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 204-206, jan./mar. 1999.

ARRAIS, P. S. D. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1478-1479, set./out. 2002.

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.

ARRAIS, P. S. D.; COELHO, H. L. L.; BATISTA, M. C. D. S.; CARVALHO, M. L.; RIGHI, R. E.; ARNAU, J. M. Perfil da automedicação no Brasil. **Rev. Saúde Pública**,

v. 31, n. 1, p. 71-77, 1997.

ARRAIS, P. S. D.; FONTELES, M. M. F.; COELHO, H. L. L. Farmacovigilância hospitalar. In: MAIA NETO, J. F. **Farmácia hospitalar e suas interfaces com a saúde**. São Paulo: RX, 2005. p.273-300.

BARBOSA, R. M.; ARILHA, M. The brazilian experience with Cytotec®. **Stud. Fam. Plann.**, v. 24, n. 4, p. 236-240, 1993.

BARROS, J. A. C. **Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde?** Brasília: Agência Nacional da Saúde; Edições UNESCO, 2004.

BHATIA, M.S. Allergy to tartrazine in psychotropic drugs. **J Clin Psychiatry**. v.61, p.473- 476, 2000.

BIRIELL, C.; EDWARDS, I. R. Reasons for reporting adverse drug reactions: some thoughts based on an international review. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.**, v. 6, n. 1, p. 21-26, Jan. 1997.

BITTENCOURT, M.O.; DIAS, M.F.; SILVA, L.A.M.; MELO, J.R.R.; FIGUEIREDO, P.M.; COSTA, A.A. Brazil – Assessment of adverse drug reaction reports related to pediatric patients sent to pharmacovigilance unit, Brazil. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF FIP INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION, 66., 2006, Salvador. **Pôster**. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/poster\\_milena\\_assessment.pdf](http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/poster_milena_assessment.pdf). Acessado: 11 Dec. 2006.

BORDET, R.; GAUTIER, S.; LE LUOET, H.; DUPUIS, B.; CARON, J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 56, p. 935-941, 2001.

BRASIL. Ficha técnica do produto. Disponível em <http://bulario.bvs.br/>.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 19 dez. 1973.

\_\_\_\_\_. Resolução normativa nº 02/79. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 maio 1979.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 15 maio 1998.

\_\_\_\_\_. Portaria nº 577/Bsb, de 20 de dezembro de 1978. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 dez. 1978.

\_\_\_\_\_. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 nov. 1988.

\_\_\_\_\_. **Proposta de um Sistema Nacional de Farmacovigilância**. Brasília, DF, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. Brasília, DF: Conselho Federal de Farmácia, 2001a.

\_\_\_\_\_. Resolução RDC nº 40, de 26 de fevereiro de 2003a. Publica O Relatório do "Painel de Avaliação dos Medicamentos Antigripais". Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=11734>>. Acesso em: 21 mar. 2007.

\_\_\_\_\_. Resolução RDC nº 41, de 26 de fevereiro de 2003b. Dispõe sobre o Relatório do "Painel de Avaliação dos Medicamentos Hepatoprotetores". Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/41\\_03rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/41_03rdc.htm)>. Acesso em: 21 mar. 2007.

\_\_\_\_\_. Resolução RDC nº 77, de 11 de abril de 2003c. Dispõe sobre produtos que tenham indicação terapêutica para o tratamento sintomático da gripe. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php>>. Acesso em: 21 mar. 2007.

\_\_\_\_\_. Resolução RDC nº 96, de 08 de novembro de 2000a. Suspende, como medida de segurança sanitária, a fabricação, a distribuição, a comercialização/venda e a dispensação dos medicamentos que contenham em sua fórmula, isolada ou associada, a substância FENILPROPANOLAMINA e seus sais e dá outras providências. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1218>>. Acesso em: 21 mar. 2007.

\_\_\_\_\_. Resolução RDC nº 137, de 29 de maio de 2003d. Autoriza, apenas, o registro/renovação de regulamento de medicamentos pertencentes às classes/princípios ativos, só se as bulas e embalagens contiverem a advertência pertinente. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 27 out. 2004.

\_\_\_\_\_. Resolução RDC nº 140, de 29 de maio de 2003e. Estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 27 out. 2004. Veja onde está citada no texto e acrescente a letra junto ao ano

\_\_\_\_\_. Resolução RDC nº 210, de 2 de setembro de 2004. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 27 jun. 2005.

\_\_\_\_\_. Resolução RE nº 528, de 17 de abril de 2001b. Proíbe o uso de compostos mercuriais nos medicamentos e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 28 jun. 2005.

\_\_\_\_\_. Resolução RE nº 552, de 20 de abril de 2001c. Determina a proibição da presença do ácido bórico e o borax na composição de produtos anti-sépticos tópicos, na

forma de pomadas, talcos e cremes, indicados para uso infantil, fabricados a partir desta data. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 28 jun. 2005.

\_\_\_\_\_. Resolução RE nº 572, de 5 de abril de 2002. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/>>. Acesso em: 20 dez. 2006.

BUCARETCHI, F.; VICENTE, D. C.; PEREIRA, R. M. COMPLETE OS AUTORES E RETIRE O et al. Síndrome de hipersensibilidade à dapsona em uma adolescente durante tratamento de hanseníase. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 46, n.6, p.331-334, nov./dez. 2004.

BUCK, M. A. Guide to pharmaceutical excipients (Inert Ingredients). **Pediatr. Pharm.**, v. 2, n. 9, Sept. 1996. Disponível em: <<http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/pediatrics/pharma-news/home.cfm>>. Acesso em: 11 Dec. 2006.

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

CAPELLÀ, D.; AVILA, P.; CABEZA, L.; VIDAL, X.; LAPORTE, J. R. Cuatro años de experiencia en farmacovigilância. **Méd. Clín.** (Barcelona), v. 91, p. 93-96, 1988.

CARRANZA, H. J. Objetivos de la atención farmacêutica. **Aten. Primaria**, ago. 2002. Disponível em: <<http://www.atencionprimaria.es/resumen.htm>>. Acesso em: 1 sept. 2006.

CASTELLANI, S.; CARLETTI, R.; BENINI, A.; ROMANAZZI, C.; SABBATINI, L.; SCANAVACCA, P. La segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) nella provincia di Ferrara, anno 2005. **Giornale italiano di Farmacia Clinica**, v. 20, n. 1, p. 30-33, genn./mar. 2006.

CHOQUE ANAFILÁTICO em otorrinolaringologia. Disponível em: <<http://www.fda-allergenic.com.br/guiap04.html>>. Acessado: 18 dez.2006.

COÊLHO, Helena Lutécia L. Misoprostol: a solução não é tão simples. **Rev. Saúde Pública**. São Paulo, v.32, n.4, 1998a. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034). Acesso em: 18.dez.2006.

COÊLHO, H. L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 4, p. 871-875, out. 1998b.

COELHO, H. L. L. **Estruturação e desenvolvimento de um núcleo de farmacoepidemiologia na Universidade federal do Ceará**. Tese (Concurso de Professor Titular) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1998b.

COELHO, H. L. L.; ARRAIS, P. S.; TEIXEIRA, A.C.; CRUZ, M.F.; GONZAGA, S. L.; LUCHINI, L.; VECCHIA, C. L.; TOGNONI, G. Misoprostol: the experience of women in Fortaleza, Brazil. **Contraception**, v. 49, p. 101-9, 1994c.

COELHO, H. L. L.; MISAGO, C.; FONSECA, W. V. C.; SOUSA, D. S. C.; ARAÚJO, J. M. L. Selling abortifacients over the counter in pharmacies in Fortaleza, Brazil. **Lancet**, v. 338, p. 247, 1991d.

COELHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 631-640, jul./set. 1999.

COLOMBO, D.; SANTA HELENA, E.T.D; AGOSTINHO, A.C.M.G.; DIDJURGEIT, J.S.M.A. Padrão de prescrição de medicamentos nas unidades de programa de saúde da família de Blumenau. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v.40, n.º 4, p. 549-558. out/dez. 2004.

CONROY, S.; CHOONARA, I.; IMPICCIATORE, P. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. **BMJ**, v. 320, p. 79-82, 2000.

CORRÊA-NUNES, A. M. O sistema de farmacovigilância em Portugal. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, p. 725-733, out./dez. 1998.

CRIADO, P. R.; CRIADO, R. F. J.; VASCONCELLOS, C.; RAMOS, R. O.; GONÇALVES, A. C. Reações cutâneas graves adversa a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte I – Anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 4, p. 471-488, jul./ago. 2004.

DAINESI, S. Como colaborar na implantação da farmacovigilância em nosso país? Medicina Farmacêutica. **Rev. Assoc. Méd. Brás.**, v. 51, n. 4, p. 186, 2005.

DEBESA GARCÍA, F.; JIMÉNEZ, G.; ÁVILA PÉREZ, J.; GONZÁLEZ, B.; PÉREZ PEÑA, J.; FERNÁNDEZ ARGÜELLES, R. Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año 2003. Centro para el Desarrollo de la Farmacepidemiologia. **Rev. Cubana Farm.**, Habana, v. 38, n. 3, p. 1-1, sept./dic. 2004.

DIAS, M. F. Sim, nós já temos farmacovigilância: entrevista. **Pharmacia Brás.**, ano 3, n. 34, p. 18-21, out./nov. 2002.

DIAS, M. F.; SOUZA, N. R.; FIGUEIREDO, P. M.; LACERDA, E.; CARVALHO, J. P.; COSTA, A. A.; NOGUEIRA, M. S.; GOES, T. P. A. A farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bol. SOBRAVIME**, p. 3-11, 2004/2005.

DICIONÁRIO de especialidades farmacêuticas: 2004/2005. 34. ed. Rio de Janeiro : Publicações Científicas, 2006.

DRICI, D. D.; CLEMENT, N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. **Drug Saf.**, v. 24, p. 575-585, 2001.

EDWARDS, I. R. Pharmacovigilance – beyond 2000. **Reactions**, v. 1, n. 783, p. 3-5, 2000.

EDWARDS, R.; WIHOLM, B. E.; MARTINEZ, C. Concepts in risk-benefit assessment. A simple merit analysis of a medicine? **Drug Saf.**, v. 15, n. 1, p. 1-7, July 1996.

FARMACOVIGILÂNCIA: qual o caminho? Editorial. **Boletim SOBRAVIME**, p. 2-3, jan./mar, 1996.

FATTINGER, K.; ROOS, M.; VERGÈRES, P.; HOLENSTEIN, C.; KIND, B.; MASCHE, U.; STOCKER, D. N.; BRAUNSCHWEIG, S.; KULLAK-UBLICK, G. A.; GALEAZZI, R. L.; FOLLATH, F.; GASSER, T.; MEIER, P. J. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 49, p. 158-167, 2000.

FIGUEIRAS, A.; NAPCHAN, B. M.; BERGSTEN-MENDES, G. **Farmacologia: ação na reação: programa de farmacovigilância**. São Paulo: Centro de Vigilância Sanitária; Secretaria de Estado da Saúde, 2003.

FLETCHER, A. P. An appraisal of spontaneous adverse event monitoring. **Adv. Drug React. Toxicol. Rev.**, n. 11, p. 213-227, 1992.

FLOWER, R. Lifestyle drugs: pharmacology and the social agenda. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 25, p. 182-185, 2004.

GIROTTI, E.; SILVA, P.V. A prescrição de medicamentos em um município do Norte do Paraná. **Rev. Bras. Epidemiol.** v.9, n.2, p. 226-234, 2006.

GOMES, K.R.O. apud GOMES, K.R.O. e TANAKA, A.C.D. Morbidade referida e uso dos serviços de saúde por mulheres trabalhadoras, município de São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, 37 (1), p.75-82, 2003.

GRAF, P. Benzalkonium chloride as a preservative in nasal solutions: reexamining the data. **Respir. Med.**, v. 95, n. 9, p. 728-733, Sept. 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.

GRUCHALLA, R. S. Drug allergy. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 111, n. 2, p.548-559, Feb. 2003.

GRUCHALLA, R. S.; PIRMOHAMED, M. Clinical practice. Antibiotic allergy. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, n. 6, p. 601-609, Feb. 2006.

GRUPO DE PREVENÇÃO AO USO INDEVIDO DE MEDICAMENTOS (GPUIM). **Farmacovigilância no Ceará: monitorização de pacientes hospitalizados no período de ago/2001 a dez/2003**. Fortaleza: UFC, 2004. 56 f.

\_\_\_\_\_. **Proposta de projeto para a organização do sistema estadual de farmacovigilância.** Fortaleza: UFC, 1996.

HEINECK, I.; SCHENKEL, E.P.; VIDAL, X. Medicamentos de venta libre en el Brasil. **Rev. Panam.salud pública.** v.3,n.6, p. 385-391, jun, 1998.

HERXHEIMER, A. Benefici e rischi hanno dimensioni diverse. **Ricerca Pratica,** v. 16, p. 199-200, 2000.

HOEFLER, R. **Medicamentos combinados em doses fixas:** considerações e proposta de metodologia de análise. 2003. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/revistas/38/boletimfarmacoterapeutica.pdf>>. Acesso em: 17 Out. 2006.

HONIG, P. K.; GILLESPIE, B. K. Drug interation between prescribed and over-the-counter medication. **Drug Saf.,** v. 13, n. 5, p. 296-303, Nov. 1995.

HURWITZ, N. apud MONTASTRUC, J. L.; LAPEYRE-MESTRE, M.; BAGHERI, H.; FOOLADI, A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. **Fundam. Clin. Pharmacol.,** v. 16, n. 5, p. 343-346, Oct. 2002.

INTERNATIONAL MARKET SERVICES (IMS). Disponível em: <<http://ims.health.com>>. Acesso em: 8 July 2004.

JACKSON, E. M apud SONI, M. G.; BURDOCK, G. A.; TAYLOR, S. L.; GREENBERG, N. A. Safety assesment of propyl paraben: a review of the published literature. **Food Chem. Toxicol.,** v. 39, n. 6, p. 513-532, June 2001.

LAGNAOUI, R.; MOORE; N.; FACH, J.; LONGY-BOURSIER, M.; BÉGAUD, B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. **Eur J Clin Pharmacol,** v.55, p.181-186, 2000.

LAPORTE, J. R.; CARNÉ, X.; CAPELLA, D. Post-marketing surveillance. In: BURLEY, D.; HAWARD, C.; MULLINGER, B. **The focus for pharmaceutical knowledge.** Houndmills: Macmillian, 1988. p. 136-159.

LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilância. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. **Princípios de epidemiologia del medicamento.** 2. ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993. p. 12-13.

LINDQUIST, A.M. **Seeing and observing in internacional pharmacovigilance:** achievements and prospects in worldwide drug safety. Uppsala: The Uppsala Monitoring. 2003.

LOYOLA FILHO, A. I. de; UCHOA, E.; GUERRA, H. L.; FIRMO, J. O. A.; LIMA COSTA, M. F. Prevalência e fatores associados à automedicação: resultados do projeto Bambuí. **Rev. Saúde Pública,** v. 36, n. 1, p. 55-62, 2002.

MACHADO, M.A.P.; ROQUE, E.G.; GONZÁLEZ, M.R.; PIÑERO, J.P. Estudio exploratorio de farmacovigilância en el personal médico. **Rev Cubana Med Gen Integr.**, v.16, no.2, p.111-117, abr. 2000.

MACRAN, S.; CLARKE, L.; JOSHI, H. apud GOMES, K.R.O. e TANAKA, A.C.D. Morbidade referida e uso dos serviços de saúde por mulheres trabalhadoras, município de São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p.75-82, 2003.

MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. In: GOMES, M.J.V.M.& REIS, A.M.M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 125-145.

MANUAL Merck de medicina. Disponível em:<[http://www.msdbrazil.com/msdbrazil/patientsmsdbrazil.com/msdbrazil/patients/manual\\_Merck/mm\\_sec14\\_153.html](http://www.msdbrazil.com/msdbrazil/patientsmsdbrazil.com/msdbrazil/patients/manual_Merck/mm_sec14_153.html)>. Acesso em:18 dez. 2006.

MATHERSON, I. apud SOUZA, M. O. B. **Monitorização intensiva de reações adversas a oxacilina em pacientes hospitalizados em Fortaleza–Ceará**. 2004. 159 f. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

MENEZES, C.A.; MAGALHÃES, S.M.S. Qualidade terapêutica de medicamentos adquiridos em drogarias da região central de Belo Horizonte – MG. **Rev. Ciênc. Farm.** v.25, n.2, p. 149-155, 2004.

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

MEYBOOM, R. H.; EGBERTS, A. C.; EDWARDS, I. R.; HEKSTER, Y. A.; DE KONING, F. H.; GRIBNAU, F. W. Principals of signal detection in pharmacovigilance. **Drug Saf.**, v. 16, n. 6, p. 355-365, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1995. Proposta de um Sistema Nacional de Farmacovigilância, Brasília: Secretaria de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde.

MONTASTRUC, J. L.; LAPEYRE-MESTRE, M.; BAGHERI, H.; FOOLADI, A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, v. 16, n. 5, p. 343-346, Oct. 2002.

MOORE, N.; LECOINTRE, D.; NOBLET, C.; MABILLE, M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. **Br J Clin Pharmacol.** v.45, p.301-308. 1998.

MOREIRA, Lilia Maria de Azevedo et al . Associação entre o Uso de Abortifacientes e Defeitos Congênitos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 8, 2001. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032001000800006&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032001000800006&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 19 Dez 2006.

NAGAO-DIAS, A. T.; BARROS-NUNES, P.; COELHO, H. L. L.; SOLÉ, D. Reações alérgicas a medicamentos. **J Pediatr.** (Rio J.), v. 80, n. 4, p. 259-266, 2004.

NALDI, L.; CONFORTI, A.; VENEGONI, M.; TRNCON, M. G.; CAPUTI, A.; GHIOTTO, E.; COCCI, A.; MORETTI, U.; VELO, G.; LEONE, V. R. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 48, p. 839-846, 1999.

NAPKE, E. A commitment to pharmacovigilance: 40 years on Ed Napke reflects on his life in pharmacovigilance. **UR25**, Uppsala, Apr. 2004. Disponível em: < <http://umc-products.com/graphics/2862.pdf>>. Acesso em: 11 Dec. 2006.

NISHIYAMA, P.; BONETTI, M. de F. de S.; BOHM, A. C. F.; MARGONATO, F. B. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Sci.**, Maringá, v. 24, n. 3, p. 749-755, 2002. Disponível em: < [http://www.ppg.uem.br/Docs/ctf/Saude/2002/16\\_Paula%20Nishiyama\\_Experiencia%20de\\_202\\_02.pdf](http://www.ppg.uem.br/Docs/ctf/Saude/2002/16_Paula%20Nishiyama_Experiencia%20de_202_02.pdf)>. Acesso em: 11 dez. 2006.

OLIVEIRA, G. G. As reações adversas a medicamentos (RAM): o risco terapêutico. **Folha Méd.**, v. 109, n. 1, p. 47-50, 1994.

OLSSON, S. apud NUEVAS perspectivas de la fármacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid: Grupo IFAS, 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE LA SALUT (OMS). **Vigilância farmacológica internacional: funcion del hospital.** Genebra, 1969. (Serie de Informes Técnicos, nº 425).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **CID-10: Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde.** São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português; Edusp, 1996.

\_\_\_\_\_. **La farmacovigilância: garantia de seguridad em el uso de los medicamentos.** Genebra, 2004. (Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos).

\_\_\_\_\_. **Organização Pan Americana da Saúde (OPAS). Promoción del crecimiento y desarrollo integral de niños y adolescentes.** 2. ed. Genebra, 1999.

OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa et al . Uso indicado e uso referido de medicamentos durante a gravidez. **Cad. Saúde Pública.**, Rio de Janeiro, v. 20, 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2004000700008&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2004000700008&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 18 Dez 2006.

PATEL, P.; ZED, P. J. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? **Pharmacotherapy**, v. 22, n. 7, p. 915-923, 2002.

PEPE, V. L. E.; CASTRO, C. G. S. O. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 3, p. 815-822, jul./set. 2000.

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

PIOLA, J.C.; AITA, A.; CAGNA, B.; PRADA, D.B.; EVANGELISTA, M. Datos estadísticos de reacciones adversas a medicamentos em Rosário. Servicio de Toxicología del Sanatorio de Niños (Sertox), Rosario. **Revista Méd Rosário**, v. 69, p.6-11, 2003.

PONCIANO, A.M.S. **Avaliação do nível de informação e valorização do estudo das reações adversas a medicamentos em um hospital universitário**. 1998. 203p. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1998.

PRANDO, L.E.; SILVA, D.D. As dificuldades do profissional farmacêutico para implantação da atenção farmacêutica e da farmacovigilância nas farmácias hospitalares e comunitárias. **Infarma**, v.16, nº 11/12, p.85-88, 2004.

RAWLINS, M. D.; THOMPSON, J. W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: DAVIES, D. M. (Org.). **Textbook of adverse drug reactions**. 4th. ed. Oxford: Oxford University Press, 1991. p. 18-45.

ROSA, M. B.; PERINI, E. Erros de medicação: quem foi? **Rev. Assoc. Méd. Brás.**, v. 49, n. 3, p. 335-341, 2003.

SANTANA, G.S.; NOGUEIRA, L.M.; FONTELES, M.M.F.; FRANCELINO, E.V. Estruturação de instrumentos para o exercício da farmacovigilância no CEFACE. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE EPIDEMIOLOGIA, 6, 2004, Recife. Um olhar sobre a cidade. **Livro de resumos. 1 CD-ROM**.

SANTOS, D. B. dos; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, v. 4, n. 4, p. 341-349, Dez. 2004.

SÃO PAULO (Estado). Portaria CVS nº10, de 22 de novembro de 2000. Dispõe sobre o fluxo da ficha de notificação de Eventos Adversos e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br/download.asp?tipo=zip&arquivo=00pcvs10.zip>>. Acesso em: 24 abr. 2006.

\_\_\_\_\_. Resolução nº 33, de 1 de março de 1999. Aprova o modelo da ficha de notificação de eventos adversos a medicamentos e dá providências correlatas. Disponível em: <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br/download.asp?tipo=zip&arquivo=99Res33.zip>>. Acesso em: 24 abr. 2006.

\_\_\_\_\_. Resolução nº 72, de 13 de abril de 1998. Institui o Programa Estadual de Redução das Iatrogenias. Disponível em: <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br/download.asp?tipo=zip&arquivo=98Res72.zip>>. Acesso em: 24 abr. 2006.

SCADDING, G. K. Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. **Clin. Ther.**, v. 22, n. 7, p. 893-895, July 2000.

SCHENKEL, E. P. **Cuidado com os medicamentos**. 2. ed. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1996.

SEGURA, O. Tendências em relación com la farmacovigilância y la farmacoepidemiología. Um sondeo de opinión entre docentes de farmacologia de facultades de medicina colombianas. **Acta Méd. Colomb.**, v. 28, n. 3, p. 112-116, mayo/jun. 2003.

SEVALHO, G. Farmacovigilância: bases históricas, conceituais e operacionais. In: GOMES, M.J.V.M.& REIS, A.M.M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2001.

SILVA, A.V.A.; FRANCELINO, E.V.; LIMA, V.G.C. Instrumentos utilizados para disseminação da farmacovigilância no Ceará. In: I EXPO-ESP. Escola de Saúde Pública, 2005, Fortaleza. **Pôster**. Disponível em: [www.gpuim.ufc.br](http://www.gpuim.ufc.br). Acesso em: 16.Ab.2007.

SILVA, G. M. S. da; ALMEIDA, A. da C.; MELLO, N. R. S.; OLIVEIRA, R. N. de; OLIVEIRA, T. B.; PEREIRA, V. da N. M.; PINHEIRO, R. O. Análise da automedicação no município de Vassouras, RJ. **Infarma**, v. 17, n. 5/6, p. 59-62, 2005.

SILVA, T.; SCHENKEL, E. P. Valor terapêutico dos medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento de sintomas do resfriado em crianças. **Rev. Brás. Farm.**, v.78, n. 3, p. 65-68, 1997.

SISTEMA nacional de farmacovigilância constrói-se pela base: o exemplo do Ceará. **Boletim SOBRAVIME**, p. 16, jan./mar.1997.

SONI, M. G.; BURDOCK, G. A.; TAYLOR, S. L.; GREENBERG, N. A. Safety assesment of propyl paraben: a review of the published literature. **Food Chem. Toxicol.**, v. 39, n. 6, p. 513-532, June 2001.

SOUZA, N. R. **Talidomida no Brasil: efetividade do controle e farmacovigilância**. 2005. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.

SOUZA, N.R.; DIAS, M.F.; MELO, J.R.R.; TEIXEIRA, C.S.; SANTOS, A.S.; BITTENCOURT, M.O. Brazil – Pharmacovigilance: A new experience with a net of sentinel hospitals. In: ANNUAL MEETING OF INTERNATIONAL SOCIETY OF PHARMACOVIGILANCE, 5<sup>th</sup> 2005, Manila, Philippines. **Poster**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/index.htm>. Acesso em: 11.Dec.2006.

TEJEDOR, N.; ZAFRA, E.; SANCHEZ, Y. Transtornos comunes de salud: autocuidado y automedicación. **Aten. Primaria**, v. 16, p. 13-18, 1998.

THONG, BY-H.; LEONG, K.-P.; TANG, C.-Y.; CHNG, H.-H. apud NAGAO-DIAS, A. T.; BARROS-NUNES, P.; COELHO, H. L. L.; SOLÉ, D. Reações alérgicas a medicamentos. **J Pediatr.** (Rio J.), v. 80, n. 4, p. 259-266, 2004.

VALLANO, A.; CEREZA, G.; PEDRÒS, C.; AGUSTÍ, A.; DANÉS, L.; AGUILLERA, C.; ARNAU, J. M. Obstacules and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 60, n. 6, p. 653-658, 2005.

VAN DE BEMT, P. M.; EGBERTS, T. C.; DE JONG-VAN DEN BERG, L. T.; BROUWERS, J. R. Drug-related problems in hospitalized patients. **Drug Saf.**, v. 22, n. 4, p. 321-333, 2000.

VAN DER LINDEN, P. D.; VAN DER LEI, J.; VLUG, A. E.; STRICKER, B. H. Skin reactions to antimicrobial agents in general practice. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 51, p. 703-708, Aug. 1998.

VERRASTRO, T.; LORENZI, T.F.; SILVANO, W.N. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu, 1996.

VIEIRA, F. S. **Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde.** Disponível em: <[http://www.abrasco.org.br/cienciassaudecoletiva/artigos/artigo\\_int.php?id\\_artigo=52](http://www.abrasco.org.br/cienciassaudecoletiva/artigos/artigo_int.php?id_artigo=52)>. Acesso em: 11 dez. 2006.

VILAPLANA, J.; ROMAGUERA, C. Fixed drug eruption from sodium benzoate. **Contact Dermatitis**, v. 49, n. 6, p. 290-291, Dec. 2003.

WONG, A.; SANDRON, C. A. Increasing drug safety and ADR reporting in Latin America: the crucial role of poison information centers (Abstract). **Toxicology**, v. 164, n. 1/3, p. 1-235, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Adverse reaction terminology.** Geneva, 1995.

\_\_\_\_\_. **Guidelines for setting up and running of a Pharmacovigilance Center.** Geneva, 2000a.

\_\_\_\_\_. **Internacional drug monitoring: the role of national centers.** Geneva, 1972. (Technical Report Series, nº 498).

\_\_\_\_\_. **Safety monitoring of monitoring of medicinal products.** Geneva, 2000b.

\_\_\_\_\_. **Safety of medicines: a guide to detecting reporting adverse drug reactions.** Geneva, 2002.

WYSOWSKI, D. K.; SWARTZ, L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002. The importance of Reporting Suspected Reactions. **Arch. Intern. Med.**, v. 165, p. 1363-1369, 2005.

## ANEXO A

## Ficha de notificação do CEFACE

 **CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ**

**CONFIDENCIAL**

**NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO**  
( Instruções no verso )

**Não deixe de notificar por desconhecer uma parte da informação que estamos pedindo.**

NOME DO PACIENTE \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_ IDADE \_\_\_\_\_ PESO (kg) \_\_\_\_\_

PACIENTE HOSPITALIZADO: S  N  N.º DO PRONTUÁRIO: ..... HOSPITAL: .....

MEDICAMENTO(S) * (nome comercial)	Dose Diária	Via de Adm.	Data		Motivo Prescrito
			Início	Fim	

\* Para as vacinas, indique N° de lote.

REAÇÃO ADVERSA SUSPEITA	Data		Evolução (p.ex: mortal, recuperado, sequelas, etc.)
	Início	Fim	

INFORMAÇÕES ADICIONAIS ( tratamento, história médica, altura, queixa técnica, etc.)

PROFISSIONAL NOTIFICADOR \_\_\_\_\_ PROFISSÃO: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

## ANEXO B

## TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO FIEL DEPOSITÁRIO

**Título do Projeto:** “Estudo das Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e Queixas Técnicas (QT) através do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE) – Histórico, Perfil e Novas Perspectivas”.

**Objetivos:** Avaliar a implantação e evolução das atividades de farmacovigilância pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará dentro do contexto da Saúde Pública e do Uso Racional de Medicamentos.

Eu, \_\_\_\_\_,  
 coordenadora do Centro de Farmacovigilância do Ceará  
 (CEFACE) \_\_\_\_\_  
 localizado à \_\_\_\_\_, nº \_\_\_\_\_, Bairro  
 \_\_\_\_\_, Fone \_\_\_\_\_, portador (a) da identidade  
 nº \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, formado (a)  
 em \_\_\_\_\_, como fiel depositário dos dados relativos às  
 notificações de reações adversas a medicamentos e queixas técnicas recebidas e  
 enviadas via hospitalar e extra-hospitalar armazenadas no banco de dados no período de  
 janeiro de 1997 a dezembro de 2005 autorizo o desenvolvimento da pesquisa intitulada  
 a ser desenvolvida por Eudiana Vale Francelino, aluna do curso de Mestrado em  
 Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará (UFC), tendo como  
 orientador responsável Paulo Sérgio Dourado Arrais, professor da Universidade Federal  
 do Ceará.

Declaro ainda, que fui informado do objetivo da referida pesquisa e que  
 assim autorizo o pleno acesso do pesquisador aos dados armazenados das notificações  
 de suspeitas de reações adversas a medicamentos e queixas técnicas no período de 01 de  
 janeiro de 1997 a 31 de dezembro de 2005 para fins de coleta de dados e realização de  
 dissertação de mestrado .

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Coordenadora do CEFACE

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Pesquisador Responsável

## ANEXO C

Sugestões do Centro de Farmacovigilância do Ceará referente à Consulta Pública nº 10  
de 09 de abril de 2003



Para: Dr. Cláudio Maierovitch P. Henriques  
Referente à consulta pública N<sup>o</sup> 10, de 09 de abril de 2003 (DOU de 11/04/2003), da ANVISA.

Assunto: Sugestões do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE)

O corpo técnico do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE), com o intuito de contribuir para a implementação de um sistema de farmacovigilância no Brasil e tendo em vista a experiência que vem desenvolvendo no estado do Ceará há alguns anos, faz as seguintes sugestões relativas ao conteúdo da consulta pública N<sup>o</sup> 10, de 09 de abril de 2003:

- 1- Tendo em vista a natureza do nosso Sistema de Saúde, a resolução deveria deixar claro que está sendo estruturado um sistema descentralizado de farmacovigilância, constituído por um Centro Nacional, Centros Colaboradores e Efetores Periféricos (Programas Sentinela).
- 2- As atribuições das diferentes unidades do Sistema deveriam ser complementares e não conflitantes, de modo a garantir um fluxo compatível das informações no sentido vertical, sem risco de duplicidade ou conflitos de interesse.
- 3- A integração horizontal das atividades seria feita pelos Centros Colaboradores estaduais, que teriam dentre as suas funções dar suporte aos efetores periféricos.
- 4- Os Centros Colaboradores estaduais seriam estruturados conforme as possibilidades locais, por convênio entre as Secretarias de Saúde e Universidades, fomentando-se a integração entre as iniciativas já existentes.
- 5- Preenchidos os critérios para o reconhecimento como Centro Colaborador pelo Centro Nacional, estes passariam a receber suporte financeiro adequado para o desenvolvimento de suas atividades;
- 6- Todos os procedimentos deverão ser normatizados e harmonizados, inclusive a avaliação de causalidade; faz-se necessário elaborar um guia de boas práticas de farmacovigilância;
- 7- Seriam atribuições do Centro Nacional:
  - Definir a estrutura e funcionamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância;
  - Implantar o Programa Nacional de Notificação Voluntária de RAM e queixa técnica.
  - Definir o formulário básico para a notificação do(s) evento(s), assim como os critérios para o preenchimento e encaminhamento das notificações;
  - Estabelecer os critérios para avaliar a relação de causalidade entre o(s) fármaco(s) suspeito(s) e o(s) evento(s) adverso(s) notificado(s) e sua gravidade;
  - Garantir a distribuição/atualização do material técnico a ser utilizado na codificação dos medicamentos, reações adversas e doenças.

- Estabelecer os critérios para codificação dos medicamentos, reações adversas e motivos que levaram o indivíduo a utilizar o medicamento;
- Revisar, periodicamente, as revistas biomédicas nacionais em busca de relato de caso ou série de casos de RAM.
- Criar e administrar o banco de dados do sistema Nacional de Farmacovigilância e assegurar em todo momento sua disponibilidade e atualização. A base de dados servirá para armazenar as suspeitas de RAM ou queixas técnicas, para identificar potenciais alertas e para analisar os dados com a finalidade de classificar fatores de risco, tendências de mudança, etc.;
- Avaliar, codificar e inserir no banco de dados nacional as notificações de casos suspeitos de RAM ou de queixa técnica, enviados diretamente por notificadores, assim como dos casos identificados nas revistas biomédicas nacionais;
- Atuar como representante do Brasil no Programa Internacional (...).
- Encaminhar as informações coletadas ao Programa Internacional (...);
- Participar das decisões e elaboração de textos de regulamentação a nível nacional, relativos à farmacovigilância;
- Promover a distribuição de informações (alertas, boletins, informes) para os centros notificadores, colaboradores e profissionais de saúde;
- Transmitir no menor tempo possível as medidas tomadas na área as empresas farmacêuticas, centros notificadores, colaboradores, profissionais de saúde, vigilâncias estaduais e a mídia em geral;
- Realizar ou coordenar estudos farmacoepidemiológicos;
- Promover programa nacional de capacitação em farmacovigilância, com apoio dos centros colaboradores

8- Seriam atribuições dos Centros Colaboradores.

- Promover a busca ativa de casos;
- Investigar Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM).
- Validar os dados das notificações, verificando sua autenticidade e coerência com os documentos originais acessíveis;
- Avaliar a relação de causalidade e gravidade;
- Codificar e encaminhar ao CN as notificações validadas;
- Arquivar todas as notificações recebidas;
- Propor e desenvolver estudos farmacoepidemiológicos;
- Desenvolver atividades de promoção do uso racional de medicamentos;
- Disseminar informações (alertas, boletins, informes) para os profissionais de saúde;
- Promover o ensino e a capacitação em farmacovigilância.

## ANEXO D

Boletim do Centro de Informação sobre Medicamentos/UFC

# CIM/UFC

## Fax

**Nº 187**  
**Outubro**  
**2006**

Centro de Informação sobre  
 Medicamentos da  
 Universidade Federal do  
 Ceará (CIM/UFC)  
 ☎ (85) 3366. 8276  
 e-mail: cimufc@ufc.br

### Risco Cardiovascular dos Inibidores Seletivos da Cox-2 e outros AINES

Nos últimos cinco anos tem sido grande o interesse nos efeitos cardiovasculares dos inibidores seletivos da COX-2. Em outubro de 2004, o rofecoxib foi retirado do mercado mundial, após ensaio controlado randomizado onde se achou que o mesmo em doses de 25 mg/ dia, aumentava eventos cardiovasculares em pacientes com pólipos coloretais.

Os inibidores seletivos da COX-2 inibem a cicloxigenase envolvida nos processos inflamatórios. A sensação de seguridade gastrointestinal que deu a agressiva promoção desses fármacos tem ocasionado um incremento, e não uma diminuição, dos ingressos hospitalares por hemorragia digestiva. (1)

O rofecoxib, que é um antiinflamatório seletivo da COX-2, tem mostrado que aumenta o risco de infarto do miocárdio e isso tem levado à investigação de outros AINES (Antiinflamatórios Não Esteroidais). (2)

Quanto aos AINES não-seletivos, estes são usados extensamente e alguns são utilizados em muitos países sem prescrição.

As agências reguladoras têm provido diversas opiniões considerando o risco cardiovascular com outros fármacos não esteroidais não-seletivos (AINES). Nos Estados Unidos, o FDA (US Food and Administration) agência que regulamenta fármacos e alimentos, requer que tanto os inibidores seletivos da COX-2 quanto os AINES contenham um aviso sobre o potencial elevado dos riscos cardiovasculares.

Em oposição, a EMEA (European Medicines Agency) tem requerido mais critério na rotulagem dos inibidores seletivos da COX-2, mas não fez recomendação sobre a segurança cardiovascular dos AINES antigos.

Esse questionamento é proveniente de revisões sistemáticas de estudos observacionais focalizando os riscos cardiovasculares dos fármacos seletivos e não-seletivos da COX-2, onde estes tiveram como resultado um aumento desse tipo de risco com o uso de diclofenaco, meloxicam e indometacina tanto quanto o rofecoxib. (3) De acordo com esses estudos, o risco notificado por dose foi evidente com rofecoxib resultando em um Risco Relativo (RR) na dose de 25 mg/ dia. Com uma dose maior que 25 mg/dia o risco foi elevado durante o primeiro mês de tratamento. O celecoxib não foi associado com um risco elevado para oclusão cardiovascular na dose de 200mg/dia embora não se exclua um risco aumentado com doses maiores. No entanto, entre os fármacos antigos não-seletivos, o diclofenaco teve o maior risco para eventos cardiovasculares.

Um estudo australiano publicado on-line pelo periódico médico "JAMA", da Associação Médica Americana, afirma que o diclofenaco aumenta em 40% as chances de ataques cardíacos e morte súbita. (4)

O estudo revisou resultados de 23 pesquisas, que no total envolveram 1,6 milhões de pacientes - um número considera-

do "sem precedentes" em análises do gênero. Os autores, da Universidade de Newcastle, dizem que a análise traz bases para rever o status regulatório do diclofenaco.

**No entanto, a FDA declarou que não vai pedir a retirada do fármaco do mercado, nem alterar sua regulamentação.**

Essa revisão confirma os achados de ensaios randomizados, estimando o risco de eventos cardiovasculares com rofecoxib, e sugere que o celecoxib em doses comumente utilizadas não aumenta o risco, também contradiz as alegações de um efeito protetor do naproxeno, e ainda levanta questões sérias sobre a segurança do diclofenaco, um fármaco antigo.

**A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) informou que seguirá a mesma linha do FDA.** O órgão brasileiro deve analisar a pesquisa australiana e outras existentes sobre os riscos dos antiinflamatórios antes de decidir sobre a regulamentação do fármaco.

#### Bibliografia Consultada:

1. Mamdani M, Juurlink DN, Kopp A, et al. *BMJ* 2004; 328: 1415-6. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/328/7453/1415>
2. Bombardier C, Laine R, Reicin A, et al. *N Engl J Méd* 2000; 343: 1520-28.
3. Hughes S; Veja C, MD, FFAFP: COX-2 Inhibitors and NSAIDs Have Cardiotoxic Effects; *Medscape Medical News*. September 13, 2006.
4. McGettigan P, MD, FRACP; Henry D, MB, ChB, FRCP: Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase; A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase *JAMA*. 2006; 296: (doi:10.1001/jama.296.13.jrv60011).

**Responsável: Aline Maia (Acadêmica de Farmácia) e Eudiana Vale (Farmacêutica do CEFACE)**

**Revisão: Mirian Parente Monteiro (Doutora em Farmacologia).**



Conselho Regional  
de Farmácia - CE

## ANEXO E

## Alerta em Farmacovigilância – CEFACE/UFC

# ALERTA

## EM FARMACOVIGILÂNCIA

CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO  
CEARA  
(CEFACE)  
INFORME Nº 20  
NOVEMBRO - 2004

### EXCIPIENTES COMO POSSÍVEL CAUSA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTO

Nem sempre o fármaco é responsável direto pela reação adversa (RA) no paciente. Estudos científicos demonstram que, os excipientes presentes nas formulações, também podem ser causadores desta. O impacto potencial desse conhecimento sobre seus efeitos adversos foi observado com o aumento de casos reportados na literatura médica. Uma das dificuldades de associar o risco de ocorrência do efeito indesejável com o excipiente resulta da falta de descrição do mesmo nos rótulos ou bulas dos produtos. Para pacientes com sensibilidade conhecida a determinados componentes da fórmula farmacêutica, essa omissão torna-se um agravante a mais. Algumas formulações podem apresentar mudanças que nem sempre são comunicadas aos consumidores<sup>1</sup>.

Excipientes ou “substâncias inertes” assim chamadas, são componentes adicionados às formulações ativas para facilitar o ajuste de dosagem e paladar, bem como a estabilidade. Eles podem ser classificados como conservantes (antioxidantes e antimicrobianos), aromatizantes, corantes, adoçantes, solventes<sup>2</sup>. Atualmente há grande interesse na harmonização internacional dos padrões aplicados aos excipientes. A ANVISA vem promovendo diversas mudanças na área de medicamento como: RDC 134/03 que dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados; RDC 137/03 que dispõe sobre o registro ou renovação de registro de medicamentos com suas respectivas advertências e a RDC 140/03 que define novas regras para as bulas de medicamentos<sup>3</sup>. Moore *et al* encontraram em revisões de casos reportados ao FDA, a presença de RA resultantes de terapias com fármacos, que constituem uma causa significativa de morte em bebês e crianças<sup>3</sup>. Um exemplo bem clássico de reação relatada com o uso de “ingredientes inertes” é a relação entre o colapso cardiovascular neonatal e álcool benzílico (AB) denominada “the gasping baby syndrome”, descoberta em 1982, após uma série de casos com neonatos mortos ou que desenvolveram uma doença severa associada com dificuldades respiratórias, acidose metabólica e anormalidades hematológicas<sup>4</sup>. Esses casos foram observados com o uso de soluções **flush** intravenosas e medicamentos contendo AB.

Como resultado, o FDA e o American Academy of Pediatrics (AAP) agora recomenda que, produtos contendo AB devem ser evitados, quando possível, em bebês. Em pacientes idosos, o uso desse excipiente está associado com reações de hipersensibilidade, incluindo dermatite de contato, náusea e angioedema<sup>5</sup>.

#### EXEMPLOS DE REAÇÕES MAIS COMUNS E EXCIPIENTES RELACIONADOS<sup>1</sup>:

**Álcool benzílico:** reações de hipersensibilidade, dermatite de contato, náusea e angioedema.

**Cloreto de benzalcônio:** aumento da congestão nasal em pacientes não asmáticos e broncoconstrição em pacientes asmáticos.

**Sulfitos (bissulfito e metabissulfito de potássio, sulfito, bissulfito e metabissulfito de sódio e dióxido de cálcio)<sup>6</sup>:** dificuldade respiratória, diarreia, náusea, vômitos, cólicas abdominais, tontura, respiração ruidosa, urticária, coceira, edema local, exantema, cefaléia, desmaios, alterações na frequência cardíaca, inconsciência e coma.

**Sorbitol e lactose:** diarreia e dores abdominais. Intolerância à lactose.

**Parabenos (metilparabeno e propilparabeno:** sensibilidade de contato. Reações alérgicas.

**Corantes em geral:** reações de hipersensibilidade, anafilaxia, broncoconstrição, angioedema, urticária, dor abdominal, vômitos e dermatite de contato.

**Propilenoglicol:** arritmias cardíacas, ataques, depressão respiratória, hiperosmolaridade severa, acidose láctica e tromboflebite severas (administração rápida IV).

**Etanol:** intoxicação aguda com overdose acidental e toxicidade crônica associada com o uso rotineiro do medicamento (paciente pediátrico).

**A partir destas considerações relativas aos excipientes de medicamentos, o CEFACE solicita que, qualquer reação adversa observada, seja comunicada, através da Ficha Amarela de Notificação de Reações Adversas ou pelos telefones (0XX85) 288-8276 (FAX) ou (0XX85) 288-8242.**

Se você ainda não tem ficha de notificação, solicite-nos.

Bibliografia consultada: 1. A guide to pharmaceutical excipients (inert ingredients), A monthly review for health care professionals of the Children's Medical Center; Volume 2, Number 9, September 1996; 2. Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient, Hall, C.M.; Milligan, D.W.A; Berrington, J, Archives of disease in childhood fetal and neonatal edition, vol 89(2). March 2004.184; 3. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, *et al*. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age; 4. Centers for Disease Control. Neonatal deaths associated with use of benzyl alcohol – United States. MMWR 1982; 31(22):290-1; 5. www.fda.gov.br  
sponsáveis: Eudiana Vale Francelino (Farmacêutica do CEFACE, mestrandia em Ciências Farmacêuticas. E-mail : ceface@ufc.com.br)

## ANEXO F

## Cartão de Reação Adversa a Medicamentos (RAM)

<p align="center"><b>INSTRUÇÕES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O que é reação adversa a medicamento? É qualquer efeito não desejado quando você toma um medicamento em doses normais. Também pode ocorrer com plantas medicinais.</li> <li>• Mantenha este cartão com seus documentos.</li> <li>• Apresente-o sempre ao médico durante a consulta ou internamento hospitalar.</li> <li>• Sempre que for na farmácia apresente este cartão a quem lhe atender.</li> <li>• <b>EM CASO DE DÚVIDAS, LIGUE PARA: Centro de Informação sobre Medicamentos-</b></li> </ul> <div style="text-align: center;">  <p><b>UFC</b> (CIM – UFC) (85)3366.8276 (FAX) (85) 3366.8293 (FONE)</p> </div>	<p><b>Universidade Federal do Ceará</b> <b>Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de</b> <b>Medicamentos (GPUIM)</b> <b>Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE)</b></p> <p><b>CARTÃO DE REAÇÃO ADVERSA A</b> <b>MEDICAMENTO (RAM)</b></p> <p>Nome: _____</p> <p>Endereço: _____</p> <p>Cidade: _____ UF: ____</p> <p>Fone: _____</p> <p>Em caso de urgência chame: _____</p> <p>Fone: _____</p> <div style="text-align: right;">  </div>
--	---

O uso deste(s) medicamento(s) pode colocar em risco a vida do paciente		O uso deste(s) medicamento(s) pode colocar em risco a vida do paciente	
Data	Princípio ativo	Nomes comerciais	Reação apresentada
O uso deste(s) medicamento(s) pode colocar em risco a vida do paciente		O uso deste(s) medicamento(s) pode colocar em risco a vida do paciente	

