

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

KÁTIA RAQUEL DE ALMEIDA

**CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
REPORTADOS AO DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILÂNCIA DE UM
LABORATÓRIO FARMACÊUTICO NACIONAL**

RECIFE – PE, 2014

KÁTIA RAQUEL DE ALMEIDA

**CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
REPORTADOS AO DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILÂNCIA DE UM
LABORATÓRIO FARMACÊUTICO NACIONAL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, em cumprimento às exigências para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Bernadete de Sousa Maia

RECIFE – PE, 2014

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

- A447c Almeida, Kátia Raquel de.
Caracterização de eventos adversos a medicamentos reportados ao departamento de farmacovigilância de um laboratório farmacêutico nacional / Kátia Raquel de Almeida. – 2014.
113 f.: il.; tab.; quad.; gráf.; 30 cm.
- Orientadora: Maria Bernadete de Sousa Maia.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2014.
Inclui referências, apêndices e anexos.
1. Farmacovigilância. 2. Reação adversa. 3. Medicamentos. 4. Inefetividade terapêutica. 5. Indústria farmacêutica. I. Maia, Maria Bernadete de Sousa (Orientadora). II. Título.

616.07

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2017-244)

KÁTIA RAQUEL DE ALMEIDA

**CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
REPORTADOS AO DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILÂNCIA DE UM
LABORATÓRIO FARMACÊUTICO NACIONAL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, em cumprimento às exigências para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em: 10/03/2014

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Bernadete de Sousa Maia – PPGCF / UFPE, Presidente da Banca

Dra. Terezinha Gonçalves da Silva – Titular Interno

Dra. Flávia Patrícia Morais de Medeiros – Titular Externo

RECIFE – PE, 2014

Dedico este trabalho à família que Deus me permitiu construir, especialmente ao meu esposo,
a quem tanto admiro e amo, a maior prova do amor de Deus por mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por seu amor e misericórdia infinitos, fonte inesgotável de fortaleza, serenidade e paz.

Agradeço a meus pais, Antônio Leopoldino de Almeida Neto (*in memoriam*) e Verônica Soares de Almeida, pelo exemplo de simplicidade, honestidade, fé e respeito ao próximo.

Ao meu esposo, Antônio Diógenes Pereira de Oliveira, por estar sempre ao meu lado, em todos os momentos; por seu amor e paciência desmedidos, pela compreensão, incentivo e companheirismo, essenciais à realização desta conquista.

Ao meu filho, João Gabriel de Almeida Oliveira, “tesouro da mamãe”, pelo seu doce amor, minha fonte de inspiração.

A minha irmã, Patrícia Maria de Almeida Silva, por sempre acreditar em mim e pelo apoio e amizade incondicionais.

Aos demais familiares, em especial, as tia Cleonice S. de Almeida, Graça S. de Almeida, Felicidade L. de Almeida, e ao tio Paulo L. de Almeida, por acreditarem em mim e pela força nos momentos de dificuldade.

Ao LAFEPE, em nome do seu Diretor Técnico Industrial, Dr. Leduar Guedes, por permitir a realização deste trabalho e conceder as condições necessárias ao desenvolvimento do mesmo.

A minha orientadora, Profa. Dra. Maria Bernadete de Sousa Maia, por aceitar o desafio de orientar em um tema de pesquisa inovador, por confiar em minha capacidade para desenvolvê-lo; por sua competência e disponibilidade.

Aos colegas de trabalho do LAFEPE, especialmente à Amanda Oliveira e Aíla Santana, pela amizade e colaboração à conclusão deste trabalho.

Aos estagiários do SAC e da Farmacovigilância do LAFEPE, especialmente a Danilo Macedo e à Camila Vitória, pela importante contribuição à execução deste estudo.

Ao doutorando Eryvelton de Souza Franco, pela cooperação científica e companheirismo.

À Dra. Terezinha Gonçalves da Silva e à Dra. Flávia Patrícia Morais de Medeiros, que aceitaram com presteza a participação na banca de avaliação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPE, por tornar possível a concretização desta pesquisa.

À minha eterna professora, Antônia Maria da Costa, por me ensinar que o estudo seria o caminho para a realização dos meus sonhos.

À Eliane Vasconcelos e Rosineide Moisés, amigas para todas as horas e que me incentivaram à realização desse trabalho, e a todos que participaram, de forma direta ou indireta da realização de mais uma etapa da minha jornada.

“Espírito Santo, Deus de amor, concede-me:

a inteligência que Te conheça;

a angústia que Te procure;

a sabedoria que Te encontre;

a vida que Te agrade;

a perseverança que enfim Te possua.”

São Tomás de Aquino

RESUMO

Os medicamentos, prioritariamente formulados para finalidades terapêuticas, podem, também, gerar problemas igualmente maléficos. Esta dualidade, às vezes trágica, representada pelos eventos adversos (EA) é um importante problema de saúde pública e objeto de estudo da farmacovigilância. Esta, por sua vez, tornou-se uma atividade regulatória indispensável para a indústria farmacêutica, contribuindo para monitorar a segurança dos medicamentos. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi caracterizar os EA relatados espontaneamente a um laboratório farmacêutico público nacional, no período de julho de 2012 a dezembro de 2013. Para tanto, foi desenvolvido um estudo descritivo e observacional dos formulários de suspeita de EA. De um total de 76 notificações recebidas, 46 foram consideradas válidas para este estudo. A análise sócio-demográfica da população revelou idade média de 38,75 anos, com predomínio da faixa etária de 31-40 anos (28,3%) e de indivíduos do sexo masculino (61%). A ocorrência de doenças concomitantes foi superior (61%) em relação a sua não ocorrência (39%). Em 50% dos indivíduos foi relatado o uso de medicamentos concomitantes, e em 61% dos casos foi relatada a adoção de conduta frente ao evento. Os notificadores foram, majoritariamente, não profissionais de saúde (90%), provenientes do sudeste do país (82%). Quanto aos EA, estes foram, predominantemente, não graves (85%) e relacionados com fármacos que atuam no sistema nervoso central (78%). As categorias mais observadas foram reações adversas a medicamentos (RAM) (50%) e inefetividade terapêutica (IT) (43,5%). As RAM foram em sua maioria possíveis (65%) e descritas (83%). O algoritmo de González foi validado para análise de notificações de suspeita de IT, as quais apresentaram a idiossincrasia (95%) como causa principal. Os resultados encontrados permitem concluir que o presente estudo foi capaz de caracterizar os EA investigados, contribuindo para o conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos e, conseqüentemente, para a promoção do seu uso seguro e racional. Evidenciou-se, ainda, a importância da farmacovigilância, no âmbito de uma indústria farmacêutica, para a captação, identificação e estudo sistemático dos EA, possibilitando a redução de riscos, além de prevenir novas ocorrências.

Palavras-chave: Farmacovigilância. Reação adversa. Medicamento. Inefetividade terapêutica. Indústria farmacêutica.

ABSTRACT

Although the drugs are primarily formulated for therapeutic purposes, they can also generate equally harmful problems. This duality, sometimes tragic, represented by adverse event (AE) is a major public health problem and object of pharmacovigilance study. Pharmacovigilance became an essential regulatory activity for the pharmaceutical industry, helping to monitor the safety of drugs. Thus, the objective of this study was to characterize the EA spontaneously reported to a public national pharmaceutical laboratory in the period July 2012 to December 2013. Therefore, it was developed a descriptive and observational study of the forms of suspected EA. Within an amount of 76 notifications received, 46 were considered valid for this study. The socio-demographic analysis of the population showed an average age of 38.75 years, with predominant age range of 31-40 years (28.3%) and males (61%). The occurrence of concomitant diseases was higher (61%) than their non-occurrence (39%). In 50% of subjects was reported the use of concomitant drugs, and in 61% of cases was reported adoption of a practice against the event. The mostly notifiers were not health professionals (90%) from the Southeast (82%). As for EA, they were predominantly non-serious (85%) and related the drugs that act on the central nervous system (78%). The most frequent categories were adverse drug reactions (ADRs) (50 %) and therapeutic failure (TF) (43.5%). The majority of ADRs were possible (65%) and described (83%). The González's algorithm was validated for analysis of reports of suspected IT, which showed the idiosyncrasy (95 %) as their major cause. The results allow to conclude that the present study was able to characterize the investigated EA, contributing to the knowledge of the safety profile of the drug to promote its safe and rational use. It was also demonstrated the importance of pharmacovigilance within a pharmaceutical industry for the capture, identification and systematic study of the EA, enabling the reduction of risk, and prevent recurrence.

Keywords: Pharmacovigilance. Adverse drug reaction. Drugs. Therapeutic failure. Pharmaceutical industry.

LISTA DE FIGURAS

<i>FIGURA 1 – Diagrama de Venn exibindo a relação entre eventos adversos, reações adversas e erros de medicação.....</i>	<i>28</i>
<i>FIGURA 2 – Esquema de gestão e manejo de riscos.....</i>	<i>48</i>
<i>FIGURA 3 – Gestão do risco de medicamentos.....</i>	<i>49</i>
<i>FIGURA 4– Mapa conceitual de falha terapêutica (modificado).....</i>	<i>58</i>

LISTA DE TABELAS

<i>TABELA 1 – Avanços e limitações do sistema para avaliação padronizada de causalidade</i>	40
<i>TABELA 2 – Sistema de imputação de causalidade do algoritmo de González (modificado)</i>	62
<i>TABELA 3 – Distribuição dos sistemas implicados nas patologias concomitantes relatadas, de acordo com o CID - 10</i>	66
<i>TABELA 4– Distribuição dos medicamentos envolvidos nas notificações de evento adverso de acordo com o grupo farmacoterapêutico, considerando o 1º e 2º níveis do código ATC70</i>	
<i>TABELA 5 – Confiabilidade inter e intraobservador após análise das notificações de inefetividade terapêutica</i>	77

LISTA DE GRÁFICOS

<i>GRÁFICO 1 – Notificações enviadas pelos detentores de registro de medicamentos por meio do NOTIVISA entre janeiro de 2008 e outubro de 2012.....</i>	<i>25</i>
<i>GRÁFICO 2 – Distribuição de idade dos pacientes no momento do evento adverso....</i>	<i>64</i>
<i>GRÁFICO 3 – Distribuição das notificações de evento adverso por sexo</i>	<i>65</i>
<i>GRÁFICO 4 – Distribuição das notificações de evento adverso considerando a ocorrência de doenças concomitantes.....</i>	<i>65</i>
<i>GRÁFICO 5– Distribuição das notificações de evento adverso considerando o uso de medicamentos concomitantes</i>	<i>67</i>
<i>GRÁFICO 6– Distribuição das notificações por ocorrência de conduta frente ao evento adverso</i>	<i>67</i>
<i>GRÁFICO 7– Distribuição das condutas adotadas frente aos eventos adversos</i>	<i>68</i>
<i>GRÁFICO 8–Distribuição dos notificadores por localização geográfica (regiões do Brasil)</i>	<i>69</i>
<i>GRÁFICO 9– Distribuição do número de notificações por categoria profissional do relator (considerando os casos informados).....</i>	<i>69</i>
<i>GRÁFICO 10–Distribuição dos eventos adversos quanto ao tipo, de acordo com categorias da RDC ANVISA 04/2009.....</i>	<i>71</i>
<i>GRÁFICO 11–Distribuição dos medicamentos em relação ao tipo de evento adverso, de acordo com categorias da RDC ANVISA 04/2009</i>	<i>72</i>
<i>GRÁFICO 12– Distribuição das notificações de evento adverso quanto à gravidade..</i>	<i>73</i>
<i>GRÁFICO 13 – Distribuição das notificações de reação adversa a medicamento quanto à relação de causalidade.....</i>	<i>74</i>
<i>GRÁFICO 14 – Caracterização das reações adversas quanto à previsibilidade</i>	<i>75</i>
<i>GRÁFICO 15 – Distribuição dos fármacos implicados nas reações adversas de acordo com a previsibilidade</i>	<i>76</i>
<i>GRÁFICO 16– Distribuição das notificações de suspeita de inefetividade terapêutica por categoria de causalidade.....</i>	<i>78</i>

LISTA DE QUADROS

<i>QUADRO 1– Código ATC para o Tenofovir</i>	<i>36</i>
<i>QUADRO 2 – Classificação das reações adversas a medicamento quanto à frequência</i>	<i>42</i>
<i>QUADRO 3– Fatores e questões do algoritmo de González et al. (2013).....</i>	<i>43</i>
<i>QUADRO 4 – Orientações para o uso do algoritmo</i>	<i>59</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3 REFERENCIAL TEÓRICO	20
3.1 Histórico da Farmacovigilância no Mundo	20
3.2 Histórico da Farmacovigilância no Brasil	22
3.3 Bases Teóricas e Conceituais da Farmacovigilância	26
3.4 Importância e Objetivos da Farmacovigilância	28
3.5 Impacto das Reações Adversas a Medicamentos	31
3.6 Métodos de Captação de Reações Adversas a Medicamento	32
3.7 Notificação de Reações Adversas a Medicamentos	33
3.7.1 Qualidade da informação	34
3.7.2 Codificação dos dados	35
3.8 Diagnóstico de Reações Adversas a Medicamentos	37
3.9 Classificação do Evento Adverso a Medicamento quanto à Gravidade	38
3.10 Análise de Causalidade de Reações Adversas a Medicamentos	39
3.11 Classificação de Reação Adversa a Medicamento quanto à Previsibilidade e Frequência	42
3.12 Análise de Causalidade de Inefetividade Terapêutica (IT)	43
3.13 Princípios da Gestão de Risco em Farmacovigilância	47
4 MATERIAIS E MÉTODOS	51
4.1 Desenho e Local do Estudo	51
4.2 Período do Estudo	51
4.3 População e Amostra do Estudo	51
4.4 Coleta dos Dados	51
4.5 Processamento e Análise dos Dados	52
4.6 Definição e Operacionalização de Variáveis	52
4.6.1 Caracterização dos usuários e dos notificadores de acordo com o perfil sociodemográfico	52
4.6.2 Caracterização dos eventos adversos quanto ao grupo Farmacoterapêutico	53
4.6.3 Caracterização dos eventos adversos quanto ao tipo	53

4.6.4 Caracterização dos eventos adversos quanto gravidade	54
4.6.5 Classificação das reações adversas segundo a categoria de causalidade.....	55
4.6.6 Classificação das reações adversas segundo a previsibilidade	57
4.6.7 Validação de metodologia para análise de suspeitas de inefetividade terapêutica.....	57
4.6.8 Análise de causalidade das notificações de suspeita de inefetividade terapêutica	61
4.7 Aspectos Éticos.....	63
5 RESULTADOS.....	64
5.1 Caracterização dos usuários e respectivos notificadores, de acordo com o perfil	64
5.1.1 Idade	64
5.1.2Sexo	64
5.1.3 Doenças concomitantes	65
5.1.4 Medicamentos concomitantes	66
5.1.5 Conduta diante do evento adverso	67
5.1.6 Localização geográfica dos notificadores	68
5.1.7 Categoria profissional dos notificadores	69
5.2 Caracterização dos Eventos Adversos	70
5.2.1 Caracterização do Evento Adverso quanto ao Grupo Farmacoterapêutico	70
5.2.2 Caracterização do Evento Adverso quanto ao tipo, de acordo com o disposto na RDC ANVISA 04 de 2009	71
5.2.3 Caracterização dos eventos adversos quanto à gravidade	72
5.3 Caracterização das reações adversas a medicamento e das suspeitas de inefetividade terapêutica (IT).....	73
5.3.1 Caracterização das reações adversas a medicamento quanto à causalidade	74
5.3.2 Caracterização das reações adversas quanto à previsibilidade	74
5.3.3 Validação do algoritmo de González e cols. (2013) para análise de notificações de suspeita de inefetividade terapêutica.....	76
5.3.4 Caracterização das suspeitas de inefetividade terapêutica quanto à causalidade	77
6 DISCUSSÃO	79
7 CONCLUSÃO.....	95
REFERÊNCIAS	97
APÊNDICE A – Formulário do Pesquisador	106
ANEXO A - Algoritmo de Naranjo et al. (1981).....	108
ANEXO B - Algoritmo de González et al. (2013)	110
ANEXO C - Parecer nº 487.742 do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade	

Federal de Pernambuco (CEP – UFPE)	112
---	------------

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos se tornaram, neste século, uma importante ferramenta terapêutica nas mãos dos profissionais da saúde, sendo responsáveis por parte significativa da melhoria da qualidade e expectativa de vida da população. Entretanto, para que a farmacoterapia tenha êxito e produza os resultados esperados, é indispensável que os medicamentos apresentem qualidade, segurança, eficácia, e que sejam prescritos e utilizados racionalmente (MARIN et al., 2003).

A aprovação de um medicamento para a comercialização significa que sua eficácia foi demonstrada e que quaisquer efeitos indesejados detectados nos estudos anteriores à comercialização foram considerados aceitáveis, embora isto não signifique que a relação benefício/risco do medicamento seja definitiva. Uma vez comercializado, o medicamento deixa o ambiente científico seguro e protegido dos ensaios clínicos e passa a ser um produto de consumo público e legal. O mais comum é que, até o momento da comercialização, a eficácia e segurança do medicamento só tenham sido comprovadas em curto prazo (semanas ou meses) e em um número limitado de indivíduos (centenas, raramente milhares) cuidadosamente selecionados (OPAS, 2011).

Com a tragédia da talidomida, em 1961, que originou o nascimento de aproximadamente 10 mil crianças com focomelia em todo o mundo, confirmou-se a necessidade de ações precoces para a promoção do uso seguro dos medicamentos na população, disseminando informações sobre reações adversas a medicamentos (FONTELES al., 2009, ANVISA, 2012a). Desde então, as atividades relacionadas à farmacovigilância passaram a ser encaradas com mais seriedade (CAPUCHO et al., 2011).

O termo farmacovigilância é definido pela Organização Mundial da Saúde – OMS (2005a) e ratificada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, através da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) Nº 4 de 2009 (BRASIL, 2009a) como “atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos”. Seus principais objetivos são: a promoção do uso racional e seguro de medicamentos; a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado; e a educação e informação dos pacientes (OMS, 2005a).

Reação adversa a medicamento (RAM) é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas

(OMS, 2005a). Em contrapartida, o termo “evento adverso” consiste em qualquer dano ocorrido durante a provisão de farmacoterapia, mas a sua ocorrência não está necessariamente atribuída ao medicamento (EDWARDS e ARONSON, 2000).

As RAM são causa importante de morbidade e mortalidade (CAPUCHO et al., 2011). Suas consequências tem variedade, abrangendo desde reações de leve intensidade ou pouca relevância clínica até as que causam prejuízo mais grave como internações hospitalares, incapacidade ou até morte. A letalidade por RAM pode alcançar 5% dos indivíduos acometidos, e cerca da metade (49,5%) das mortes e 61% das internações por RAM ocorrem em pacientes com 60 anos ou mais (PEREIRA, 2010).

Outro evento adverso que tem apresentado importância crescente para os sistemas de farmacovigilância do mundo é a inefetividade terapêutica. Alguns autores têm discutido sobre a proporção que este evento vem alcançando entre as notificações de eventos adversos com medicamentos. Tal fato ocorre, tanto em países em desenvolvimento, como nos desenvolvidos (FIGUERAS et al., 2002 *in* CAPUCHO, 2008). Inefetividade terapêutica (IT) é definida como a ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula (BRASIL, 2009b). Devido a sua natureza multicausal, as notificações de suspeita de inefetividade (ou falha) terapêutica são as mais complexas de serem investigadas (CAPUCHO, 2008), evidenciando a necessidade de se buscar uma forma sistemática de investigar tais eventos (GONZÁLEZ et al., 2013).

Considerando que a indústria farmacêutica tem responsabilidade primordial e está em posição privilegiada para monitorar a segurança dos medicamentos, desde o seu desenvolvimento até o período de pós-comercialização (OMS, 2005a) e que, no Brasil, a cultura de notificação ainda não está devidamente difundida entre os profissionais desta área, este estudo tem como objetivo caracterizar os Eventos Adversos reportados espontaneamente ao Departamento de Farmacovigilância do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A (LAFEPE). Desta forma, pretende-se colaborar para detecção de possíveis problemas relacionados ao uso destes medicamentos, contribuindo assim, para a avaliação e maximização dos seus benefícios, prevenção e minimização de possíveis danos, gerando conhecimento técnico-científico voltado para a promoção do seu uso seguro e racional.

2 OBJETIVOS

Os objetivos do trabalho estão relacionados abaixo:

2.1 Objetivo Geral

Caracterizar os eventos adversos a medicamentos relatados espontaneamente ao Departamento de Farmacovigilância do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A (LAFEPE), no período de julho de 2012 a dezembro de 2013.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar sociodemograficamente: os pacientes quanto à idade, sexo, doenças concomitantes, medicamentos concomitantes e conduta diante do evento adverso; e os notificadores, em relação à localização geográfica e categoria profissional;
- Classificar os eventos adversos de acordo com o tipo, a gravidade e o grupo farmacoterapêutico;
- Classificar as reações adversas segundo a previsibilidade e causalidade;
- Validar metodologia para análise de suspeitas de inefetividade terapêutica;
- Classificar as notificações de suspeita de inefetividade terapêutica quanto à causalidade.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Visando o melhor entendimento das discussões, o referencial teórico deste trabalho aborda, em suma, os seguintes conteúdos: a farmacovigilância em seus aspectos histórico, conceitual e operacional, este último com enfoque para os métodos de análise de eventos adversos, e por fim, apresenta os princípios do gerenciamento de risco.

3.1 Histórico da Farmacovigilância no Mundo

A história da regulamentação do mercado farmacêutico corre paralela à história dos desastres com o uso dos medicamentos, levando à criação de medidas sistemáticas de detecção e prevenção dos efeitos nocivos aos medicamentos, principalmente representados pela tragédia da talidomida, no final dos anos 50. Este episódio foi um marco histórico para a farmacovigilância. (ANVISA, 2014b),

A talidomida começou a ser utilizada no ano de 1957, e em pouco tempo foi relacionada com uma anomalia que causava graves malformações congênitas em recém-nascidos de mulheres tratadas durante a gravidez. Isso fez com que a talidomida fosse rapidamente retirada do mercado em um grande número de países (OMS, 2004). O seu uso causou deformações nos membros superiores e inferiores dos bebês e este acontecimento chamou a atenção das autoridades sanitárias de todo o mundo para a necessidade de monitorar os efeitos dos medicamentos comercializados (ANVISA, 2012a).

Esta catástrofe teve importante repercussão internacional constituindo-se um alerta sobre a questão da segurança na utilização de novos fármacos, ressaltando a importância de normas mais rigorosas em estudos clínicos antes da liberação de medicamentos para o consumo e a necessidade de criação de órgãos de Farmacovigilância (FIGUEIREDO et al., 2005)

Após este incidente, as atividades relacionadas à farmacovigilância ganharam mais representatividade (CHAMBELA e SILVA, 2012), evidenciando a necessidade de uma organização voltada para a cooperação internacional na área de segurança, requerendo mais precocemente um sistema de relato de Problemas Relacionados a Medicamentos com larga cobertura sobre a população (MENDES et. al., 2008). Desta forma, em 1968 a OMS estabeleceu e passou a coordenar um sistema de quantificação e detecção de reações adversas em esfera internacional. Inicialmente foi implantado um projeto piloto em 10 países que dispunham de um sistema nacional de notificação de reações adversas. Os países que

participaram desta fase inicial do projeto foram: Austrália, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido e EUA (OMS, 2004).

Atualmente, o Programa de Farmacovigilância da OMS é coordenado pelo Centro Colaborador do Uppsala Monitoring Centre (UMC), em Uppsala, Suécia, com a supervisão de um comitê internacional. Até o final de 2010, 134 países faziam parte deste programa. Em 2013, 147 países participavam, destes, 117 são membros oficiais, incluindo-se o Brasil (desde 2001), e 30 são considerados membros associados. (UMCa, 2013). Estes últimos estão à espera de uma adesão plena, enquanto a compatibilidade entre os formatos nacionais e internacionais de informação está sendo estabelecida (UMCb, 2013). Em conformidade com um acordo entre a OMS e o Governo da Suécia, a sede da OMS é responsável por questões políticas, enquanto que a responsabilidade operacional cabe ao UMC (OMS, 2014).

Desta forma, desde o começo do Programa da OMS para Monitorização Internacional de Medicamentos, muito já foi realizado. Muitos países desenvolveram centros de notificação e grupos interessados foram estabelecidos. As Faculdades de Medicina e Departamentos de Farmacologia locais, dedicados à questão, contribuíram no estabelecimento de Centros de Informações sobre Medicamentos, Centros de Informações Toxicológicas e outras organizações não governamentais (OMS, 2005a).

A instituição da Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia (ISPE), em 1984, e da Sociedade Europeia de Farmacovigilância (ESOP), mais tarde ISoP (Sociedade Internacional de Farmacovigilância), em 1992, marcou formalmente a introdução da farmacovigilância na pesquisa e no mundo acadêmico e sua integração crescente com a prática clínica. Surgiram periódicos médicos específicos, e vários países implementaram sistemas ativos de vigilância para complementar os métodos convencionais de monitorização de medicamentos. São exemplos de tais sistemas:

- A monitorização de eventos relacionados à prescrição (*Prescription Event Monitoring - PEM*) na Nova Zelândia e no Reino Unido;
- Os sistemas de conexão de registros entre diferentes bases de dados (*record linkage systems*) nos Estados Unidos da América e Canadá;
- Os estudos de caso-controle nos Estados Unidos da América (OMS, 2005a).

As ações em Farmacovigilância também evoluíram como atividades regulatórias. No início dos anos 80, em colaboração intensa com a OMS, o Conselho para Organizações Internacionais das Ciências Médicas (*the Council for International Organizations of Medical*

Sciences– CIOMS) lançou seu programa de desenvolvimento e uso de medicamentos. O CIOMS promoveu um fórum destinado a profissionais responsáveis pelo desenvolvimento de políticas, empresas farmacêuticas, representantes do governo e integrantes do meio acadêmico, com a finalidade de fazer recomendações sobre a comunicação de informações sobre segurança entre reguladores e a indústria farmacêutica. A adoção de muitas das recomendações do CIOMS pela Conferência Internacional sobre Harmonização (*International Conference on Harmonization*– ICH), nos anos noventa, teve impacto notável na regulação internacional de medicamentos (CIOMS V, 2001; OMS, 2005a).

Os objetivos primordiais do Programa da OMS para Monitorização Internacional de Medicamentos são melhorar o atendimento e segurança do paciente em relação ao uso de medicamentos, como também apoiar programas de saúde pública, fornecendo informações confiáveis para a avaliação efetiva do perfil de risco-benefício dos medicamentos. (OMS, 2014).

Como consequência destas frentes de atuação da OMS, a ideia de que centros de Farmacovigilância eram um luxo restrito ao mundo desenvolvido foi substituída pela consciência de que um sistema confiável de Farmacovigilância é necessário à saúde pública para promover o uso racional e seguro de medicamentos a um custo efetivo em todos os países. Onde não existe nenhuma infra-estrutura regulatória estabelecida, um sistema de monitoramento de medicamentos é uma forma efetiva e custo-eficiente de identificar e minimizar os danos aos pacientes e evitar tragédias em potencial (OMS, 2005a).

3.2 Histórico da Farmacovigilância no Brasil

No Brasil, dentre os marcos legais que norteiam as diretrizes para a vigilância dos medicamentos, podemos citar: a Lei 6.360 de 1976 que determina a transmissão de todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos ao órgão de vigilância sanitária competente do Ministério da Saúde; a Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 que assevera no seu inciso II do art. 200 a execução de ações de vigilância sanitária e epidemiológica, bem como as de saúde do trabalhador; a Lei 8.080 de 1990 – Lei Orgânica da Saúde que, em seu art. 16, parágrafo único, estabelece que “*a União poderá executar ações de vigilância epidemiológica e sanitária em circunstâncias especiais como na ocorrência de agravos inusitados à saúde, que possam escapar do controle da direção estadual do Sistema Único de Saúde (SUS) ou que representem risco de disseminação nacional*”; a Portaria 3.916 de 1998, que dispõe sobre a Política Nacional de Medicamentos, tendo como seus objetivos principais, a garantia da segurança, eficácia e qualidade dos

medicamentos, e o estabelecimento de ações de farmacovigilância para tratar dos efeitos adversos e assegurar o uso racional desses produtos e a Lei 9.782 de 1999, que criou a ANVISA e atribuiu a esta agência a incumbência de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos que envolvam risco à saúde pública, viabilizando a implantação de um programa nacional de farmacovigilância (ANVISA, 2014c).

Consecutivamente, em 2001 foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Gerência de Farmacovigilância da ANVISA (GFARM), e responsável pela implementação e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância - SINFAV (ARRAIS, 2002). Neste mesmo ano, o Brasil passou a integrar o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS como 62º país membro (ANVISA, 2012a), como já mencionado. Como estratégia de acúmulo de informações sobre segurança, efetividade, qualidade e racionalidade de produtos comercializados, este centro iniciou a criação de uma ampla rede de comunicação e notificação de informação capaz de detectar, avaliar e tomar as providências necessárias no caso de algum produto vir a comprometer a saúde e o bem estar do usuário de medicamentos.

A ANVISA, já a partir do 2º semestre de 2001, começou a investir sistematicamente na estruturação de ações de vigilância sanitária de produtos de saúde pós-uso/comercialização, como forma de obter informação necessária para a retroalimentação dos processos de revalidação de registros, publicação de alertas, retiradas de produtos do mercado e inspeções em empresas. A estratégia adotada foi a constituição e capacitação de uma rede de hospitais sentinela, denominada Rede Brasileira de Hospitais Sentinela (RBHS), composta, por hospitais de ensino e/ou alta complexidade. Estes foram planejados para atuar como observatórios ativos do desempenho e segurança de produtos de saúde regularmente usados: medicamentos, kits para exames laboratoriais, órteses, próteses, equipamentos e materiais médico-hospitalares, saneantes, sangue e seus componentes (ANVISA, 2014c).

Em 2006, objetivando a promoção do uso seguro e racional de medicamentos no contexto da farmácia comunitária, a ANVISA lançou o Projeto Farmácias Notificadoras. Com esta iniciativa, pretendia ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de efeitos adversos a medicamentos e de queixas técnicas de medicamentos, em parceria com o Centro de Vigilância Sanitária e o Conselho Regional de Farmácia de cada estado, estimulando o desenvolvimento de ações de saúde em farmácias e drogarias (ANVISA, 2014d).

Até março de 2008, as notificações de eventos adversos que chegavam à Gerência de Farmacovigilância da ANVISA pelo formulário de notificação disponível no seu sítio

eletrônico, eram avaliadas e armazenadas, de forma manual, no banco de dados denominado Bdfarm. Relatos de eventos adversos que chegavam à gerência por outros meios eram cadastrados no banco de dados Sisfarmaco (BALBINO; DIAS, 2010).

Em 2009, foi instituído, em âmbito nacional, o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária – VIGIPÓS, por meio da Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009, do Ministério da Saúde, fortalecendo a vigilância pós-comercialização/pós-uso dos produtos sob vigilância sanitária, incluindo os medicamentos (ANVISA, 2014c). Como ferramenta do VIGIPÓS, também prevista nesta portaria, foi criado o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA). Este é um sistema informatizado na plataforma web, para receber as notificações de eventos adversos e queixas técnicas relacionadas aos produtos sob vigilância sanitária. Tem como objetivo fortalecer a vigilância pós-uso/pós-comercialização por meio do monitoramento de eventos adversos e de queixas técnicas associados a: medicamentos; vacinas e imunoglobulinas; artigos médico-hospitalares; equipamentos médico-hospitalares; produtos para diagnóstico de uso *in vitro*; uso de sangue ou componentes; cosméticos, produtos de higiene pessoal ou perfume; saneantes; agrotóxicos (ANVISA, 2012a).

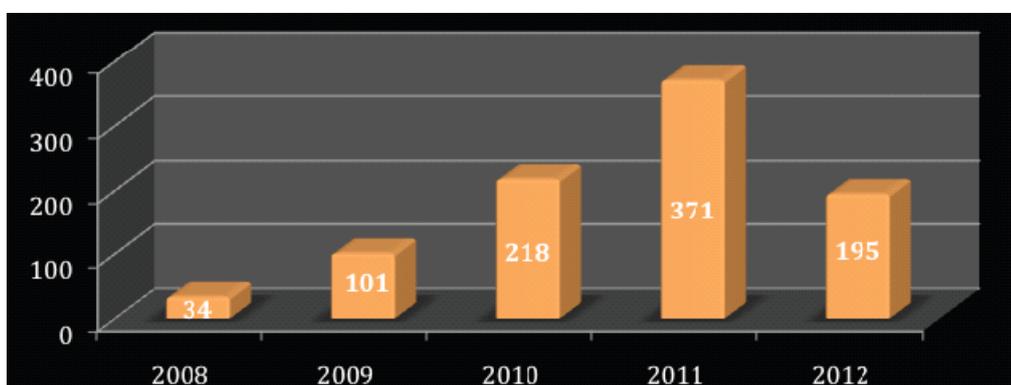
Ainda em 2009, foi publicado a RDC nº4 da ANVISA (Brasil, 2009a), resolução esta que dispõe sobre as normas de farmacovigilância a serem adotadas pelos detentores de registro de medicamentos de uso humano, distribuídos ou comercializados no Brasil. Esta resolução é considerada um marco para a farmacovigilância do Brasil, pois, embora outras legislações façam referência à farmacovigilância sob vários aspectos, não havia regulamentação para a notificação dos eventos adversos por parte das empresas que comercializam medicamentos em território nacional, tampouco um delineamento do que viria a ser uma estrutura mínima de farmacovigilância para essas empresas.

Com esta publicação foi inaugurada no país a Era das Boas Práticas de Farmacovigilância para a indústria farmacêutica (MORETTO e MASTELARO, 2011). Estas buscam garantir a veracidade dos dados coletados, para a correta avaliação dos riscos associados aos medicamentos; a confidencialidade da identidade das pessoas que apresentam ou notificam as reações adversas e o uso de critérios uniformes na avaliação das notificações e na geração de sinais e alertas (OPAS, 2011).

O estabelecimento de diretrizes e normas a serem seguidas pelos detentores de registro com relação às boas práticas de farmacovigilância demandou organização das empresas para a captação das informações sobre a ocorrência dos eventos adversos e a apropriação de tais

informações por estas e pela autoridade sanitária (ANVISA, 2012b). Como consequência positiva, evidenciou-se uma tendência no aumento do número de notificações enviadas pelos detentores de registro de medicamentos por meio do NOTIVISA (gráfico 1), constituindo-se importante indicador utilizado para avaliar os resultados da RDC ANVISA nº4 de 2009. Estes resultados indicaram, portanto, uma maior conscientização da necessidade de comunicar à vigilância sanitária os eventos adversos, bem como a facilidade do processo de notificação e a ampla disponibilidade de acesso ao sistema para este fim por parte da indústria farmacêutica (BRASIL, 2012; PENIDO, 2011; SILVA, 2011).

GRÁFICO 1 – Notificações enviadas pelos detentores de registro de medicamentos por meio do NOTIVISA entre janeiro de 2008 e outubro de 2012



Fonte: ANVISA (2012b, p.8)

Para fins de orientação em relação ao cumprimento da norma, a ANVISA publicou a Instrução Normativa (IN) nº 14, de 27 de outubro de 2009 (BRASIL, 2009b), que aprovou os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC ANVISA nº 04/09. Foram elaborados quatro guias, a saber: (1) Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos; (2) Elaboração do Relatório Periódico de Farmacovigilância; (3) Elaboração do Plano de Farmacovigilância e do Plano de Minimização de Risco e (4) Glossário da RDC ANVISA nº 04/09

Além dos marcos legais citados, outras leis, portarias e resoluções federais dão suporte às ações de farmacovigilância no Brasil por meio da exigência de dados de farmacovigilância para o registro de medicamentos, a inclusão da farmacovigilância nas ações de vigilância sanitária, a participação dos profissionais de saúde na notificação de eventos adversos a medicamentos, dentre outros (ANVISA, 2012b).

No entanto, para que o Sistema de Farmacovigilância do Brasil se consolide ainda mais, são necessários maior sensibilização e reconhecimento pelos profissionais da saúde

quanto à importância e a repercussão de se consolidar dados sobre RAM, e conseqüentemente a integração desses profissionais ao sistema (Brasil, 2010).

3.3 Bases Teóricas e Conceituais da Farmacovigilância

Segundo Tognoni e Laporte (1989), a epidemiologia do medicamento e dos tratamentos (farmacoepidemiologia) compreende tanto o estudo do uso como o dos efeitos dos medicamentos nas populações. Assim definida, a farmacoepidemiologia é composta por duas vertentes complementares que buscam conhecer, analisar e avaliar o impacto dos medicamentos sobre as populações humanas: a farmacovigilância e os estudos de utilização de medicamentos (MARIM, 2003). A utilização de medicamentos é definida pela OMS de forma abrangente, como um conjunto de atividades e processos, que incluem a comercialização, a distribuição, a prescrição e uso de medicamentos nas sociedades, sendo especialmente importante o exame das conseqüências médicas, sociais e econômicas desta utilização (OMS, 1997a).

O termo "farmacovigilância" surgiu pela primeira vez na França, no final dos anos 1960, quando os termos "farmacovigilância intensiva" e farmacovigilância espontânea foram diferenciados (EDWARDS; ARONSON, 2000). Anos depois, Laporte e Carné (1993) conceituaram a Farmacovigilância como um conjunto de atividades destinadas a identificar e avaliar os efeitos do uso agudo e crônico dos tratamentos farmacológicos na população ou em subgrupos expostos a tratamentos específicos.

Em 2002, a OMS ampliou o conceito de Farmacovigilância como sendo a ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos (OMS, 2005a). Sob esta ótica, a farmacovigilância passa a ter uma abrangência maior, envolvendo não apenas as reações adversas, mas sim, todo e qualquer evento adverso relacionado aos medicamentos (RIGO; NISHIYAMA, 2005). Foram incorporados ao conceito, portanto, inefetividade, desvios de qualidade, uso indevido ou abuso dos medicamentos (DIAS, 2005); notificação de casos de intoxicação aguda e crônica atribuíveis à administração de medicamentos ou outras substâncias utilizadas como tal; avaliação da mortalidade relacionada aos medicamentos; e interações com outros medicamentos, substâncias químicas, alimentos e bebidas (OPAS, 2011).

Observa-se que os conceitos relacionados à farmacovigilância vêm passando por várias mudanças, o que pode significar o amadurecimento das atividades a ela relacionadas

(CHAMBELA; SILVA, 2012). Além disso, conforme afirma Aronson (2012), o escopo da farmacovigilância inclui não apenas as pequenas moléculas que são encontradas em medicamentos tradicionais, mas também produtos biológicos, vacinas e outros produtos celulares, hemoderivados, medicamentos fitoterápicos, medicamentos tradicionais, complementares e dispositivos médicos.

Reação adversa a medicamento (RAM), segundo a OMS, conforme já definido, consiste de reação a um medicamento que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico e terapia da doença (OMS, 2005a). Sua definição expressa o risco inerente de problemas com os medicamentos quando usados corretamente (ROSA; PERINI, 2003) e também pode ser entendida como reação nociva e desagradável, resultante de intervenção relacionada ao uso de um medicamento, cuja identificação permite prever riscos de futura administração, assegurar a prevenção e tratamento específico, bem como determinar alteração da dose ou cessação do tratamento (EDWARDS; ARONSON, 2000). Não constituem reações adversas, por exemplo, efeitos adversos oriundos de falhas de qualidade, sobredose intencional e conduta clínica imprópria.

Conforme constata Aronson (2012), termos como efeitos e reações adversas, erros de medicação, além de outros no âmbito da farmacovigilância tem sido extensivamente revisados e discutidos. Quanto ao evento adverso a medicamento, a OMS também o define como qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento (OMS, 2005a). Pode ser um sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um produto medicinal em investigação, seja ele relacionado, ou não a este produto (MARODIN; GOLDIM, 2009).

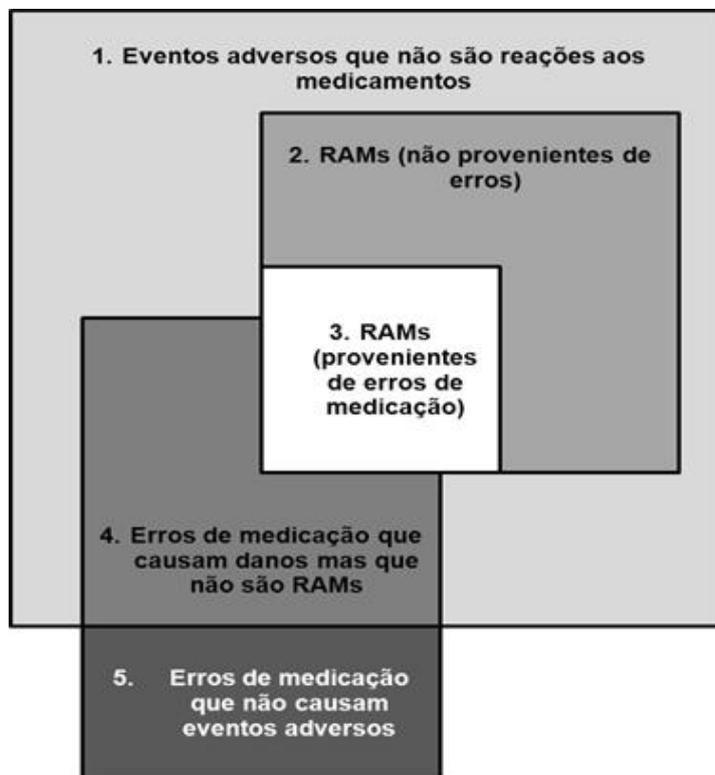
À luz da RDC nº4 de 2009, os efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos são denominados de eventos adversos, sendo os mesmos classificados como:

- Suspeita de reações adversas a medicamentos;
- Eventos adversos por desvio de qualidade de medicamentos;
- Eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- Interações medicamentosas;
- Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- Intoxicações relacionadas a medicamentos;

- Uso abusivo de medicamentos;
- Erros de medicação potenciais e reais.

A resolução ampliou o conceito de evento adverso, de modo que, figuram entre oito possíveis categoriasas suspeitas de reações adversas e erros de medicação. Estes são definidos pela RDC nº4 de 2009 como qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. A relação entre reação adversa, erro de medicação e evento adverso pode ser evidenciada conforme figura 1 a seguir:

FIGURA 1 – Diagrama de Venn exibindo a relação entre eventos adversos, reações adversas e erros de medicação.



Fonte: Aronson; Ferner (2005, p.854), adaptado.

Pelo diagrama e conforme Aronson e Ferner (2005), 1, 2, 3 e 4 representam eventos adversos em pessoas que administram medicamentos; 2 e 3 são as reações adversas a medicamentos e 3, 4 e 5 são os erros de medicação.

3.4 Importância e Objetivos da Farmacovigilância

O medicamento é definido pela Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2010) como “o produto farmacêutico, tecnicamente, obtido ou elaborado, que contém um ou mais fármacos e

outras substâncias, com finalidade profilática; curativa; paliativa; ou para fins de diagnóstico”. Entretanto, seu uso não é isento de riscos, uma vez que qualquer substância capaz de produzir um efeito terapêutico pode também produzir efeitos indesejados ou adversos (EDWARDS; ARONSON, 2000).

Quando um novo medicamento é comercializado, dispõe-se, de uma maneira geral, de dados suficientes para assegurar que, junto a uma atividade farmacológica específica, que lhe confere propriedades terapêuticas, possui uma margem de segurança ‘aceitável’ (ARRAIS, 1996). Os ensaios clínicos aos quais são submetidos antes de sua comercialização, no entanto, não são capazes de detectar reações adversas de ocorrência rara, bem como aquelas associadas à administração prolongada do fármaco (MARIN, et al., 2003).

As informações coletadas durante a fase de pré-comercialização de um medicamento são, inevitavelmente, incompletas com respeito a possíveis reações adversas, uma vez que testes em animais são insuficientes para garantir a segurança humana; e nas pesquisas clínicas, os pacientes são selecionados em número limitado, as condições de uso diferem das aplicadas na prática clínica e a duração das pesquisas é limitada; as informações sobre reações adversas raras, mas graves, toxicidade crônica, uso em grupos especiais (como crianças, idosos, mulheres grávidas) ou interações medicamentosas são, frequentemente, incompletas ou não estão disponíveis (OMS, 2005b). Até o registro do medicamento, a exposição de menos de 5.000 seres humanos a um medicamento permite apenas a detecção das RAM mais comuns e pelo menos 30.000 pessoas precisam ser tratadas com o medicamento para se ter certeza de se identificar RAM cuja incidência seja de 1 em 10.000 indivíduos expostos (OMS, 2005b).

Os ensaios clínicos também não são capazes de detectar reações adversas associadas à administração prolongada do fármaco. Além disso, merece destaque o caráter restrito que normalmente possuem tais estudos quanto à seleção dos pacientes, tornando, por exemplo, impossível conhecer os efeitos dos fármacos sobre populações muito jovens ou muito idosas ou nas condições em que podem ocorrer mudanças farmacocinéticas, como a insuficiência renal e a insuficiência hepática, a gravidez ou no caso de distúrbios mentais. Impõe-se, portanto, a continuação da observação, do registro e dos estudos dos dados relativos a reações adversas que venham a ocorrer com o uso desse medicamento após sua comercialização (MARIN et al., 2003).

Há também a possibilidade de que eventos adversos raros, porém graves (como os que ocorrem com a frequência de um em cinco mil), não sejam identificados no desenvolvimento

do medicamento anterior ao registro. Por exemplo, discrasia sanguínea fatal, que ocorre em um de cada 5.000 pacientes tratados com um medicamento novo, só é provável que seja identificada depois que 15.000 pacientes tenham sido tratados e observados, contanto que a incidência prévia de tal reação seja zero ou que haja uma associação causal clara com o medicamento (OMS, 2005a).

Além dos argumentos mencionados acima, a farmacovigilância se faz necessária em todos os países, porque há diferenças entre eles (e até mesmo entre regiões em um mesmo país) na ocorrência de reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a eles. Isso pode ocorrer devido a diferenças quanto a: produção de medicamentos; distribuição e uso (por exemplo indicações, dose, disponibilidade); genética, dieta, tradições dos povos; qualidade e composição farmacêuticas (excipientes) de produtos farmacêuticos produzidos no local; uso de medicamentos não-ortodoxos (por exemplo, plantas medicinais), que podem ocasionar problemas toxicológicos específicos quando usados sozinhos ou em combinação com outros medicamentos (OMS, 2005b).

Dados provenientes do próprio país ou região são dotados de maior relevância e valor educacional e podem motivar decisões no setor regulatório nacional. As informações obtidas num país (o país de origem do medicamento) podem não ser significativas para outras partes do mundo, em que as circunstâncias sejam distintas. Portanto a monitorização do uso de medicamentos é de excepcional valor como ferramenta para detectar RAM, especialmente quando se trata de produtos falsificados e com desvio de qualidade. A monitorização de RAM ajuda a garantir aos pacientes produtos seguros e eficazes. Os resultados da monitorização de RAM também apresentam considerável valor educativo (OMS, 2005b).

Em meio a este contexto, passa a ser consenso que parte do processo de avaliação da segurança dos medicamentos precisa ocorrer na fase pós-comercialização (OMS, 2005a). Consequentemente, um bom serviço de gestão da segurança de medicamentos e de farmacovigilância é um requisito imprescindível para a detecção precoce dos riscos associados a medicamentos e para a prevenção de reações adversas aos mesmos. Além disso, auxilia os profissionais de saúde e os pacientes a conseguirem a melhor relação benefício/risco com o uso de uma terapêutica segura e efetiva. A farmacovigilância desempenha um papel importante na tomada de decisões em farmacoterapia, nos âmbitos individual, regional, nacional e internacional (OPAS, 2011).

Por conseguinte, os principais objetivos da farmacovigilância são:

- Identificação precoce de reações adversas e interações desconhecidas até o momento;
- Identificação do aumento na frequência de reações adversas (conhecidas);
- Identificação de fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes às reações adversas;
- Estimativa de aspectos quantitativos da análise benefício/risco e disseminação de informações necessárias para aprimorar a prescrição e regulação de medicamentos;
- Promover o uso racional e seguro de medicamentos;
- Efetuar a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado;
- Educar e informar os pacientes (OMS, 2005b).

3.5 Impacto das Reações Adversas a Medicamentos

Apesar do progresso que ocorreu na farmacovigilância, o fardo das RAM na saúde pública permanece significativo (LAZAROU et al., 1998). Estudos farmacoeconômicos sobre os custos das reações adversas sugerem que os governos gastam quantias consideráveis do orçamento da saúde para cobrir os custos associados a elas. Na maioria dos países, a extensão dessas despesas não foi avaliada (White e Arakelian 1999).

No Reino Unido, a frequência com que as reações adversas a medicamentos causam diretamente a admissão hospitalar em adultos foi estimada em cerca de 5% de todas as admissões em enfermarias gerais (ARONSON, 2012).

No Brasil, em 2000, identificou-se a ocorrência de 25,9% de RAM em pacientes admitidos num hospital terciário, sendo que em 19,1% a reação foi causa da admissão e 80,8% ocorreu durante a permanência no hospital (CAMARGO, 2005). Em outro estudo realizado em um hospital de ensino no Brasil, em 2008, evidenciou-se que, em 46% dos pacientes, a internação hospitalar estava relacionada com possível reação adversa a medicamento (VARALLO, 2010). Em uma pesquisa realizada em hospital universitários no sul do Brasil, com o intuito de verificar a frequência, os tipos e as possíveis causas dos problemas relacionados a medicamentos (PRM) em pacientes atendidos na emergência, constatou-se que um terço (31,6%) dos pacientes (de um total de 350) apresentou algum PRM (ANDREAZZA et al., 2011).

Apesar dos números acima, os quais não deixam dúvida quanto à importância de identificar e conhecer as reações adversas a medicamentos, a fim de se prevenir e diminuir a morbidade e mortalidade a elas relacionadas, apenas cerca de 10 % a 25 % de todas as reações adversas são relatadas (EUROPIAN PATIENTS' FORUM, 2012).

3.6 Métodos de Captação de Reações Adversas a Medicamento

A farmacovigilância preocupa-se com a descoberta, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos. Para tanto, utiliza-se de métodos e ferramentas que permitam concretamente o desenvolvimento de suas atividades (OPAS, 2011). Dessa forma, as informações sobre as reações adversas podem ser obtidas de três maneiras principais:

1) Por um sistema de notificações espontâneas baseado na identificação e detecção das suspeitas de reações adversas pelos profissionais da saúde em sua prática diária e no envio desta informação a um organismo que a centraliza. É a metodologia utilizada pelos centros participantes do Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS (OPAS, 2011);

2) Por meio de estudos epidemiológicos clássicos, cuja finalidade é comprovar uma hipótese, isto é, estabelecer uma causalidade entre a presença de reações adversas a um medicamento e o uso do mesmo (OPAS, 2011). Contempla os estudos analíticos tipo coorte (seguimento prospectivo ou retrospectivo de sujeitos durante o período da exposição até o desfecho) e caso-controle (parte-se do desfecho que se deseja estudar, investigando-se a exposição nos sujeitos que apresentaram e nos que não apresentaram o desfecho). Os estudos de coorte possibilitam a investigação de múltiplos desfechos, enquanto os de caso-controle, de múltiplas exposições. Há autores que propõem emprego de estudos mistos, como os estudos de 'vigilância caso-controle' e caso-controle 'aninhado' em uma coorte (MARIN et al., 2003; BRASIL, 2009b);

3) Por procedimentos de farmacovigilância intensiva, baseados na compilação sistemática e detalhada de dados a respeito de todos os efeitos prejudiciais supostamente induzidos pelo uso de medicamentos em determinados grupos da população (OPAS, 2011). Inclui várias técnicas epidemiológicas específicas, entre elas monitoramento intensivo de pacientes hospitalizados, *follow-up* (seguimento) de sinais, sistemas de monitoramento pós-*marketing*, sistema de *recordlinkage*, entre outros. Pressupõem infra-estrutura mais especializada, têm maior custo de implantação e exigem treinamento de equipe de trabalho mais ampla (MARIN et al., 2003, BRASIL, 2009b).

O objetivo pretendido, através da aplicação destas práticas, é conseguir maior segurança no uso de medicamentos mediante a detecção rápida de reações adversas graves, principalmente as associadas aos medicamentos mais recentes, determinando a frequência de surgimento de efeitos adversos, os fatores predisponentes aos mesmos, as relações de causalidade e as interações medicamentosas, e também estudar os grupos especiais da população, tais como, crianças, mulheres grávidas, pessoas com insuficiência renal ou hepática, entre outras condições especiais (OPAS, 2011).

Como já mencionado, um dos métodos mais rápidos e eficazes utilizado pela farmacovigilância é a notificação espontânea (ou voluntária), a qual foi adotada neste trabalho, e que consiste em um sistema de geração de dados básicos obtidos a partir da comunicação feita por usuários ou profissionais de saúde. É considerado um método de investigação em farmacovigilância descritivo e organizado, capaz de gerar hipóteses (ARRAIS et al., 2005). Potencialmente, pode “cobrir” toda a população usuária de medicamentos, todos os medicamentos comercializados, pacientes ambulatoriais e hospitalares, ter a possibilidade de análise pelo paciente. É também o método preferível para se iniciar um sistema de farmacovigilância, independente se for local, regional, nacional ou internacional.

Sendo assim, a notificação de reações adversas é uma parte fundamental de um sistema de farmacovigilância, pois produz mais conhecimento sobre o medicamento, os quais são determinantes para o seu uso seguro. Este método, entre outras vantagens, permite a identificação de novos riscos, servindo de base para a tomada de ações pelas autoridades competentes para garantir a segurança do paciente. Estas podem incluir desde atualização da informação que acompanha o medicamento até a suspensão de sua autorização de comercialização (para o caso em que um medicamento é considerado como representando sérios riscos).

3.7 Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Para a adequada notificação de reação adversa a medicamento, há alguns elementos que deverão ser considerados, tais como:

- Qualidade da informação: plenitude e integridade dos dados, qualidade do diagnóstico, seguimento.
- Codificação: os medicamentos, eventos adversos e doenças devem ser codificados por terminologia aceita internacionalmente;

- **Importância/relevância:** refere-se à detecção de novas reações, à regulamentação de medicamentos ou ao valor educacional ou científico das mesmas. Especificamente, os seguintes casos devem ser reportados: medicamento novo (os medicamentos que estão há menos de cinco anos no mercado), reação desconhecida e reação grave;
- **Identificação de notificações duplicadas.** Certas características de um caso (sexo, idade, data de nascimento, datas de exposição ao medicamento, entre outras) servem para identificar notificações duplicadas.
- **Avaliação da causalidade ou imputação.** Diferentes procedimentos foram desenvolvidos para determinar a estrutura da probabilidade de uma relação causal entre a exposição a um medicamento e os efeitos adversos (OPAS, 2011).

3.7.1 Qualidade da informação

A definição de notificação individual de caso em farmacovigilância sempre se refere a um paciente que apresentou um acontecimento médico adverso (ou alteração laboratorial) suspeito (a) de ter sido ocasionado (a) por um medicamento. A notificação é feita por meio de um formulário (OPAS, 2011). Esta notificação, de acordo com a OMS (OMS, 2005b) deve, no mínimo, conter informações sobre os elementos seguintes:

1. O paciente: idade, sexo e breve histórico médico (quando pertinente). Em alguns países, talvez haja a necessidade de se especificar a origem étnica.
2. Evento adverso: descrição (natureza, localização, severidade, características), resultados de investigações e testes, data de início, desenvolvimento e desfechos.
3. Medicamento(s) suspeito(s): nome (nome comercial ou nome dos componentes + fabricante), dose, via de administração, datas de início e suspensão, indicação para uso e o número do lote.
4. Todos os outros medicamentos utilizados (até mesmo frutos de automedicação): nomes, doses, vias de administração, início e suspensão, datas.
5. Fatores de risco (por exemplo, insuficiência renal, exposição prévia ao medicamento suspeito, alergias anteriores, uso recreacional de medicamentos).
6. Nome e endereço do notificador (considerados confidenciais e utilizados somente para verificação de dados, conclusão e seguimento do caso).

Contudo, é desejável e conveniente obter também os seguintes dados:

- Documentação sobre o diagnóstico do evento, inclusive os procedimentos utilizados no diagnóstico.
- Evolução clínica do paciente e desfecho (hospitalização ou óbito). O desfecho do caso pode não estar disponível no momento de envio da notificação. Nestes casos, será feito o seguimento da notificação.
- Exames laboratoriais (inclusive níveis sanguíneos) correspondentes ao início do tratamento, ao período de uso do medicamento e às terapias subsequentes.
- Informação sobre a resposta à suspensão do medicamento e reexposição ao mesmo.
- Qualquer outra informação pertinente (por exemplo: outros detalhes relacionados com o evento ou informação sobre benefícios recebidos pelo paciente, caso sejam importantes para a avaliação do evento (OPAS, 2011).

3.7.2 Codificação dos dados

A fim de assegurar a harmonização dos dados gerados pelos sistemas de notificação de eventos adversos, deve-se utilizar terminologia internacionalmente aceita para os medicamentos e reações adversas, ou seja, categorias de codificação e terminologia adotadas em fóruns internacionais de caráter regulador, como as conferências internacionais de harmonização (OPAS, 2011).

Esta padronização permite que o estudo tenha comparabilidade ao longo do tempo e com dados de outros estudos, tanto nacionais quanto internacionais. Assim, é necessário que, tanto o fármaco suspeito como a reação, sejam codificados por meio dos sistemas de classificação da OMS (OMS, 2005a). Estes sistemas consistem em classificar o(s) fármaco(s) suspeito(s) pela classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* - ATC, a reação suspeita pela classificação *WHO - Adverse Reaction Terminology* (WHO-ART) e a(s) doença(s) de base do paciente pelo Código Internacional de Doenças (CID) da OMS. A 10ª Revisão do CID passou a ter a seguinte denominação: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Na prática, é conhecida como CID-10 (CBCD, 2014).

A ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) é a sigla para a classificação Anatômica Terapêutica Química, que, em conjunto com a Dose Diária Definida - DDD (Defined Daily Dose), forma o sistema ATC/DDD, o qual, desde 1996, passou a ser reconhecido pela OMS como padrão internacional para os estudos de utilização de drogas. Trata-se de um sistema de codificação dos fármacos e medicamentos, segundo seu efeito farmacológico, suas indicações

terapêuticas e sua estrutura química. Sendo assim, neste sistema de classificação, as drogas são divididas em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema no qual elas atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, resultando em cinco níveis de classificação. O primeiro nível inclui 14 grandes grupos de sistemas/órgãos. Cada um destes grupos (primeiro nível) subdivide-se em mais quatro níveis; o segundo e o terceiro nível formam subgrupos terapêuticos e farmacológicos, o quarto determina subgrupos farmacológicos, químicos e terapêuticos, e o quinto designa o fármaco. (WHOCC, 2011). Assim, segue abaixo (quadro 1) um exemplo para ilustrar a sistemática de classificação do código ATC (WHOCC, 2014):

QUADRO 1– Código ATC para o Tenofovir

1º nível: grupo anatômico principal	J	Anti-infecciosos para uso sistêmico
2º nível: subgrupo terapêutico	J05	Antivirais para uso sistêmico
3º nível: subgrupo farmacológico	J05A	Antivirais de ação direta
4º nível: subgrupo químico	J05AF	Nucleosídeos e nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa
5º nível: substância química	J05AF	Tenofovir

Fonte: adaptado de WHOCC, 2014

A Dose Diária Definida (DDD) é descrita como sendo a dose média diária usada em adulto para a indicação principal do medicamento. É uma unidade técnica, que não necessariamente expressa a dose recomendada ou utilizada. É expressa em quantidade de fármaco (WHOCC, 2011).

Para a codificação de reações adversas, deve-se utilizar a terminologia de reações adversas da OMS (WHO–ART) ou a do MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), também aceita internacionalmente, para facilitar as comparações internacionais dos resultados sua divulgação aos demais países (OPAS, 2011).

Esta sistematização irá ratificar também a análise da causalidade empreendida, caso exista já histórico de associações anteriores entre reação e fármaco suspeito. É ainda um importante instrumento de comparabilidade e verificação pós-análise. Esta tripla codificação oferece também meios de agregar dados semelhantes (como várias reações parecidas ou iguais para um mesmo fármaco, associado a uma mesma doença base), essenciais para dar consistência à associação, possibilitando seu fortalecimento e a possível geração de sinais (alertas) no momento em que a densidade de notificações de igual codificação atinja um patamar determinado (MARIN et al., 2003).

É válido ressaltar que eventos adversos de especial interesse para a farmacovigilância são aqueles que representam uma preocupação médica e científica, necessitando de notificação, análise e monitorização prioritárias. Estes eventos podem requerer investigação adicional, com o objetivo de melhor caracterizá-los e compreendê-los. Podem ser de interesse em determinados momentos, por seu impacto negativo para a saúde pública, para os quais comunicação rápida e monitorização são apropriadas. Podem ser graves ou não-graves e incluir, ainda, aqueles caracterizados como potenciais precursores para condições médicas mais graves em indivíduos susceptíveis.(OPAS, 2011)

3.8 Diagnóstico de Reações Adversas a Medicamentos

Como já discutido, as reações adversas estão submetidas a um conjunto de características, tais como: mecanismo, tempo de aparecimento, gravidade, evolução ao suspender ou readministrar o medicamento, entre outros. São características comuns que as distinguem e que auxiliam no estabelecimento de causalidade, tratamento (quando houver), prognóstico e prevenção (MARIN et al., 2003). Conseqüentemente, a análise das notificações de evento adverso é um processo de interpretação que deve combinar diversos conhecimentos para que a informação notificada seja apropriadamente documentada, analisada e compreendida. Tal interpretação deve ser colocada em uma perspectiva adequada, para que, a qualquer momento, possa ser estabelecido o perfil benefício-risco para um produto (CIOMS V, 2001, OMS, 2005b).

Considerando que as RAM podem se manifestar pelos mesmos mecanismos fisiológicos e patológicos de diferentes doenças, torna-se difícil e, às vezes, impossível distingui-las. No entanto, a abordagem proposta pela OMS (OMS, 2005b) pode ser útil ao se avaliarem possíveis RAM:

- Assegurar-se de que o medicamento solicitado corresponde exatamente ao medicamento recebido e utilizado pelo paciente, na dose recomendada;
- Verificar se o início da RAM suspeita ocorreu após o medicamento ter sido administrado, não antes, e discutir cuidadosamente a observação feita pelo paciente;
- Determinar se o intervalo de tempo entre o início do tratamento com o medicamento e o início do evento é plausível;
- Avaliar a suspeita de RAM após a descontinuidade do uso do medicamento ou da redução da dose e acompanhar o estado do paciente. Se for apropriado, reiniciar o tratamento com o medicamento e monitorar a recorrência de quaisquer eventos adversos;
- Analisar as causas alternativas (outras que não o medicamento suspeito) que poderiam, por si só, causar a reação;
- Usar literatura relevante e atualizada, juntamente com a experiência de profissional da saúde que lida com medicamentos e verificar se existem notificações prévias conclusivas sobre essa reação. O centro nacional de farmacovigilância e os centros de informações sobre medicamentos são fontes muito importantes para se obterem informações sobre RAM. O fabricante do medicamento também pode ser fonte de consulta;
- Notificar suspeita de RAM ao profissional designado para esse fim na sua instituição ou, diretamente, ao centro nacional de farmacovigilância.

3.9 Classificação do Evento Adverso a Medicamento quanto à Gravidade

Os critérios para definição de gravidade foram definidos pela OMS e incorporados pela ANVISA, através da publicação da RDC ANVISA 04/09 (BRASIL, 2010b). De acordo com esta legislação, os eventos adversos serão classificados como graves e não graves, conforme os critérios abaixo:

Evento Adverso Grave: para fins de farmacovigilância, são consideradas graves as situações apresentadas a seguir.

- Óbito.
- Ameaça à vida;
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente;
- Incapacidade significativa ou persistente;
- Anomalia congênita;

– Evento clinicamente significativo;

Evento Adverso Não Grave: aqueles que não estiverem inclusos nos critérios de eventos adversos graves citados acima.

3.10 Análise de Causalidade de Reações Adversas a Medicamentos

A causalidade é resultado da análise caso a caso da relação de causa-efeito entre a administração de um medicamento e o surgimento de uma reação adversa, que permite determinar uma categoria de causalidade (OPAS, 2011).

Diferentes procedimentos foram desenvolvidos para determinar a estrutura da probabilidade de uma relação causal entre a exposição a um medicamento e os efeitos adversos. Estes procedimentos são baseados principalmente nos seguintes aspectos: a relação temporal entre a administração do medicamento e o evento, a plausibilidade médica ou farmacológica da reação (com base nos sinais e sintomas, exames laboratoriais, achados patológicos, mecanismo de ação), e na probabilidade ou exclusão de outras causas (OPAS, 2011).

Avaliação de causalidade, segundo a Instrução Normativa da ANVISA nº14 de 2009 (BRASIL, 2009b), compreende a avaliação da probabilidade de que um evento adverso seja consequência do uso do medicamento, quando se refere a um caso individual. Mais de 30 métodos diferentes têm sido propostos para avaliar a possível relação causal entre um tratamento medicamentoso e a ocorrência de um evento adverso em um determinado paciente. Esses métodos pertencem a três categorias gerais: pareceres especializados, algoritmos e métodos probabilísticos (abordagem bayesiana) (AGBABIKA; SAVOVIC, 2008).

Segundo Agbabiaka e Savoviv (2008), em se tratando dos algoritmos, os mesmos são conjuntos de questões específicas com pontuações associadas para se calcular a probabilidade de uma relação causa-efeito. São, portanto, um processo sistematizado de decisão que consiste em uma sequência ordenada de passos, cada um dos quais destes depende do resultado do anterior. O uso de algoritmos na tomada de decisões clínicas tende a diminuir a variabilidade entre observadores (OPAS, 2011).

Avanços e limitações são intrínsecos aos métodos que compõem a avaliação de causalidade em farmacovigilância conforme tabela abaixo:

TABELA 1 – Avanços e limitações do sistema para avaliação padronizada de causalidade

O que a avaliação de causalidade pode fazer?	O que a avaliação de causalidade não pode fazer?
Diminuir a discordância entre avaliadores	Fornecer medida quantitativa acurada da relação de probabilidade
Classificar relação de probabilidade	Distinguir casos válidos de não válidos
Marcar relatos individualmente	Provar a relação entre o medicamento e o evento
Aperfeiçoar a avaliação científica; educacional	Quantificar a contribuição do medicamento para o desenvolvimento de um evento adverso
	Mudar incertezas para certezas

Fonte: The Uppsala Monitoring Centre – Organização Mundial da Saúde (UMC, 2014)

Dentre os algoritmos mais reconhecidos para análise de RAM destacam-se o algoritmo de Naranjo, internacionalmente aceito e de fácil aplicação, e o do *Food and Drug Administration* (FDA). Ambos podem ser adotados como método comum de avaliação da relação de causalidade entre as suspeitas de reação adversa a medicamentos e tratamentos farmacológicos (OPAS, 2011).

O algoritmo de Naranjo (ANEXO A) consiste em uma escala de probabilidade que inclui a sequência cronológica entre a administração do medicamento suspeito e o surgimento do quadro clínico, a plausibilidade da relação de causalidade (levando em consideração a descrição prévia da reação na literatura médica ou as propriedades farmacológicas conhecidas do medicamento), o desfecho da reação após a retirada do medicamento, o reaparecimento do quadro clínico descrito com a readministração do medicamento suspeito ou após reexposição ao mesmo, e a possível existência de causas alternativas. Também pode incluir informação adicional baseada em exames complementares realizados para descartar outras etiologias não farmacológicas (NARANJO et al., 1981).

Contudo, é razoável postular que, em alguns casos, o quadro apresentado não será devido ao medicamento implicado, ainda que exista uma relação temporal e não haja causa alternativa; deste modo, poder-se-ia considerar mais uma categoria de causalidade, a causalidade “condicional”. Sendo assim, a OMS considera, além das quatro categorias do algoritmo de Naranjo et al. (1981), a quinta categoria, condicional (OPAS, 2011).

De acordo com a OMS (2005) as categorias de causalidade podem ser definidas da seguinte maneira:

Definitiva: um evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado pela doença de base nem por outros medicamentos ou substâncias. A resposta à suspensão (retirada) do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser definitivo do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico; se necessário, pode-se lançar mão de um teste de reexposição ao medicamento para obter resultados conclusivos.

• **Provável:** um evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração do medicamento, que dificilmente seria atribuível à doença de base ou a outros medicamentos ou substâncias, e que apresenta resposta clinicamente razoável à suspensão do medicamento. Não é preciso ter informação sobre reexposição para se aplicar esta definição.

• **Possível:** evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração do medicamento, mas que também pode ser explicado pela doença de base ou pela exposição a outros medicamentos ou substâncias. A informação a respeito da suspensão do medicamento pode faltar ou não estar clara.

• **Improvável:** evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal improvável em relação à administração do medicamento, e que pode ser explicado de forma mais plausível pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias.

• **Condicional/Não classificada:** evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, notificado como reação adversa, para o qual é imprescindível obter mais dados para poder fazer uma avaliação apropriada, ou cujos dados adicionais ainda estão sendo examinados.

- **Não acessível/ não classificável:** notificação que sugere uma reação adversa, mas que não pode ser julgada porque a informação é insuficiente ou contraditória e cujos dados não podem ser verificados ou completados.

3.11 Classificação de Reação Adversa a Medicamento quanto à Previsibilidade e Frequência

A caracterização dos Eventos Adversos quanto à previsibilidade leva em consideração possibilidade de ocorrência de reação adversa que seja descrita (sinônimos: esperada /previsível) ou não descrita (sinônimos: não esperada /não previsível) (BRASIL, 2009b); em um documento de referência sobre a segurança do medicamento, como por exemplo, a bula do mesmo. Desta forma, o **evento adverso descrito** é nocivo e sua natureza, intensidade, especificidade e resultados são consistentes com as informações da bula do medicamento. O **evento adverso não descrito** é também nocivo, entretanto, sua natureza, intensidade, especificidade ou resultados não são consistentes com as informações incluídas na bula (BRASIL, 2009b). Quanto à frequência das RAM, a OMS procurou através de um grupo de trabalho desenvolver uma estimativa padrão de categorias de frequências das RAM, classificando-as conforme o quadro 2 a seguir:

QUADRO 2 – Classificação das reações adversas a medicamento quanto à frequência

Muito comum	$>1/10$	> 10
Comum (frequente)	$>1/100$ e $< 1/10$	$> 1 \%$
Incomum (infrequente)	$>1/1.000$ e $< 1/100$	$> 0.1\%$ e $<1\%$
Rara	$>1/10.000$ e $< 1/1.000$	$> 0.01\%$ e $< 0.1\%$
Muito rara	$< 1/10.000$	$< 0.01\%$

Fonte: adaptado de Aronson, 2012, p. 21.

Um dos maiores empecilhos para se definir a frequência com que ocorre uma reação adversa é a subnotificação de suspeitas de reações adversas, outro é a incerteza em estimar o número de pacientes que fazem uso do medicamento (denominador) (FIGUEIREDO, et al, 2005).

Para demonstrar uma RAM com incidência de 1:10.000 é necessária a exposição de 30.000 indivíduos, não sendo possível no âmbito de um estudo clínico. Neste sentido, vigilância pós-comercialização é imprescindível para detectar reações adversas graves e raras (SCOTT e THOMPSON, 2011).

3.12 Análise de Causalidade de Inefetividade Terapêutica (IT)

As suspeitas de RAM se tratam de um dos possíveis problemas relacionados a medicamentos. Naranjo et al. (1981) afirmam que a definição de RAM proposta pela OMS exclui falhas terapêuticas, envenenamento intencional e acidental e abuso de drogas, desta forma, este algoritmo não teria adequada aplicabilidade para os demais eventos adversos que não se constituem em suspeitas de reações adversas, deixando um lacuna na análise de casos, principalmente, os de inefetividade.

A inefetividade terapêutica (ou falha terapêutica) é definida como ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula (BRASIL, 2009b). Estudos apontam que estes eventos correspondem a cerca de 33,33% das admissões hospitalares (FRANCESCHI et al, 2003). Programas de farmacovigilância de alguns países da América Latina apontam como frequentes os relatos de inefetividade terapêutica (GONZÁLEZ, 2013).

Apesar da natureza multicausal de falha terapêutica, em muitos contextos clínicos, a primeira atitude, frente a um relato desta natureza, é pensar sobre problemas de qualidade de fabricação como a única causa, desconsiderando outros fatores importantes, tais como, as características clínicas ou a resposta individual do paciente aos efeitos do fármaco. Para esclarecer estas situações e considerando o número crescente de relatos desta natureza em todo o mundo, González et al. (2013) desenvolveram um algoritmo específico para a análise de relatos de inefetividade.

Este algoritmo para análise de inefetividade terapêutica (ANEXO B) é composto de 10 questões, como pode ser observado no quadro 3 abaixo, agrupadas de acordo com os diferentes fatores causais: (1) farmacocinética, (2) condições clínicas do paciente, (3) uso do medicamento, (4) interações, (5) competições comerciais, (6) qualidade do medicamento, (7) idiosincrasia ou fatores não estabelecidos e (8) informações insuficientes. Cada uma das 10 perguntas apresenta três possibilidades de resposta: "sim", "não", e "não conhecido" (GONZÁLEZ et al., 2013).

QUADRO 3– Fatores e questões do algoritmo de González et al. (2013)

Fatores		Questões
1	Farmacocinética	A falha terapêutica relaciona-se com a cinética complexa do fármaco? ^(A)

2	Condições clínicas do paciente	O usuário apresenta condições clínicas que podem alterar a farmacocinética? ^(B)
3	Uso do medicamento	O medicamento foi prescrito apropriadamente? ^(C)
		O medicamento foi usado apropriadamente? ^(D)
		O medicamento requer um método de administração específico que necessite de treinamento do usuário? ^(E)
4	Interações	Há alguma interação medicamentosa potencial? ^(F)
5	Competições comerciais	A notificação explicitada refere-se ao uso de medicamento genérico ou marca comercial específica? ^(G)
6	Qualidade do medicamento	Há algum problema biofarmacêutico estudado? ^(H)
		Há alguma deficiência nas condições de armazenamento do medicamento? ^(I)
7	Idiosincrasia ou fatores não estabelecidos	Há algum outro fator associado que poderia explicar a falha terapêutica? ^(J)
8	Informações insuficientes	

Fonte: Adaptado de González et al. (2013), p. 202.

Para a resposta adequada destas questões, o algoritmo traz 10 considerações (enumeradas de A a J), as quais estão elencadas a seguir:

^(A)Se o medicamento tem baixo índice terapêutico, circulação entero-hepática, cinética de ordem zero ou outra característica farmacocinética especial, incluindo polimorfismo genético da isoenzima CYP2D6, entre outras.

^(B)Se o usuário tem alterações na função hepática e/ou renal, obesidade, má nutrição, desidratação, edema, queimaduras, ressecção gástrica e/ou cirurgia duodenal, alterações e/ou doenças gástricas, gravidez, idade extrema ou outra condição que altere a ADME do medicamento.

^(C)Se o medicamento teve indicação conveniente, dose adequada e/ou ajuste de dose apropriado, adequada via de administração e se foi administrado durante o tempo indicado.

^(D)Se o medicamento foi usado apropriadamente, nas doses e intervalos recomendados e se administrado corretamente e durante o tempo indicado; se o medicamento foi triturado ou se administrado com água ou outro líquido.

^(E)Se o medicamento requer uma intervenção específica e/ou treinamento específico para seu uso e administração.

^(F)Quando o paciente utiliza, pelo menos, dois medicamentos e o potencial de interações farmacocinéticas é documentado (uma condição que altere a ADME) e/ou farmacodinâmicas (relatado como redução do efeito do medicamento) e/ou incompatibilidades físico-químicas (essas são reações que ocorrem *in vitro*, antes da administração do medicamento e que produzem inativação para quem o usa). Essas interações podem ser fármaco-fármaco, fármaco-alimento e fármaco-planta (F-F; F-A; F-P).

^(G)É sugerido neste caso a investigação de informações adicionais, tais como a mudança de fornecedores em uma empresa particular, regras de contratação para estabelecer punições para notificações ou entrada de um novo concorrente no mercado e notificações do mesmo local e/ou que relatem o mesmo fármaco de um produtor particular.

^(H)Quando o medicamento tem sido testado e/ou se há relatos de alertas de qualidade (por agências regulatórias), testes de biodisponibilidade e/ou se há questões sobre falsificação (medicamento sem lacre ou de fonte não identificada). Neste caso, é caracterizado ausência de princípios ativos ou adulteração (recipientes impróprios e/ou formulação incorreta ou doses insuficientes de princípios ativos) e também quando há suspeita de que o medicamento tenha uma pré-formulação inadequada.

^(I)Condições de temperatura, umidade, luminosidade e cadeia de frio não são cumpridas.

^(J)Se o fármaco é um opióide ou outro que a literatura mencione tolerância; anestésico ou outro em que a literatura mencione taquifilaxia; anticonvulsivante ou outro em que a literatura mencione refratividade. Em caso de resistência celular devido a microrganismos

(antivirais, antirretrovirais, antimaláricos, antimicrobianos, antiparasitários ou antimicóticos) ou desenvolvimento de resistência, por parte de células humanas a produtos biotecnológicos ou medicamentos quimioterápicos (ex.: quimioterápicos para tratamento do câncer ou insulina para diabetes).

De acordo com as respostas dadas às questões acima, a suspeita de inefetividade terapêutica é atribuída a uma ou mais das cinco categorias de causalidade descritas abaixo:

- Possível associação com uso incorreto da droga.
- Possível notificação induzida por interesse comercial;
- Possível associação com problema biofarmacêutico (qualidade);
- Possibilidade associada com uma resposta idiossincrásica ou outras razões não estabelecidas;
- Informações insuficientes para análise (GONZÁLEZ et al., 2013).

Este algoritmo traz como importante contribuição a possibilidade de analisar as principais causas de falha terapêutica, não as restringindo aos problemas relacionados com a qualidade do produto, sendo estes a última possibilidade, como pode ser observado na sequência de ações, propostas pelos autores, frente a um reporte de inefetividade terapêutica:

1º) Ignorar os problemas relacionados ao uso indevido de medicamentos (por exemplo, o abandono do tratamento prescrito, a dosagem incorreta);

2º) Assegurar a adequação do medicamento prescrito ao perfil clínico do paciente (isto é, a adequação da terapia selecionada para a condição do paciente e características);

3º) Estabelecer a relevância clínica das potenciais interações medicamentosas que justifiquem uma falha terapêutica;

4º) Excluir a possibilidade de que a notificação ocorreu como consequência de práticas de marketing injustas ou campanhas de desacreditação de produtos;

5º) Identificar outras causas que podem afetar um paciente específico (por exemplo, resistência a drogas, tolerância);

Sendo as situações anteriores descartadas, o algoritmo propõe analisar a última possibilidade:

6º) Identificar qualquer possível problema biofarmacêutico de fabricação ou problemas de qualidade (GONZÁLEZ et al., 2013).

González et al. (2013) avaliaram a confiabilidade do método por meio do cálculo do coeficiente kappa inter e intraobservador. O estudo para avaliação da reprodutibilidade interobservador obteve um grau de concordância “moderado” de acordo com a classificação de Fleiss (2003) e Landis e Koch (1977), com kappa ajustado igual a 0,55. Os kappas intraobservador situaram-se no intervalo entre 0,732-0,908, sendo os mesmos considerados de “bom” a “excelente”, segundo Fleiss (2003) ou de “substancial” a “praticamente perfeito”, segundo Landis e Koch (1977).

Vale salientar que a aplicação dos algoritmos (incluindo o de Naranjo, o de González et al., bem como os demais existentes), apresenta limitações, algumas das quais já discutidas. Deve-se destacar, sobretudo, um valor subjetivo, baseado na experiência clínica, que não pode ser contemplado nestas ferramentas e que contribui enormemente para o estabelecimento da relação causal. Estas limitações, entretanto, não invalidam os algoritmos propostos e sua aplicação dentro das situações rotineiras tem sido uma ferramenta importante para o diagnóstico e tratamento adequados das RAM (MAGALHÃES; CARVALHO, 2006).

3.13 Princípios da Gestão de Risco em Farmacovigilância

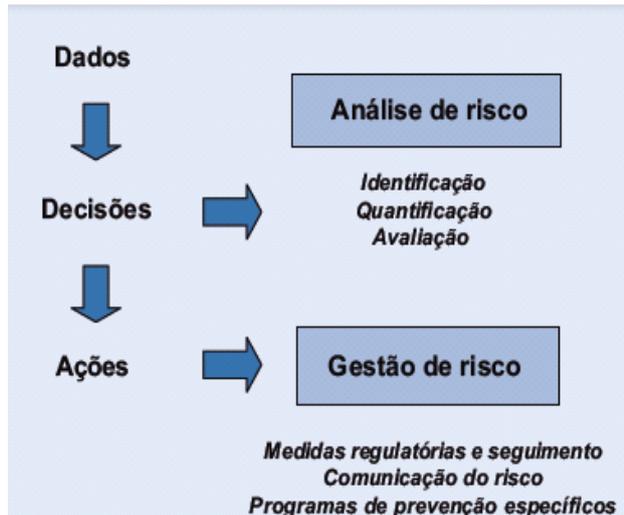
Um dos principais focos da farmacovigilância, seja qual for a esfera de atuação, é identificar precocemente sinais de risco à saúde pública, sugeridos por eventos adversos (ANVISA, 2008), como também a análise e gestão destes riscos (OPAS, 2011). O êxito dessa tarefa será mais provável se forem comparados os dados nacionais com a potencialidade de cada Estado ou região. Além disso, um sinal de segurança pode ser confirmado, fortalecido, minimizado ou descartado pela combinação de dados e experiências sobre o uso dos medicamentos em nível nacional, podendo ainda ser melhor qualificado, se possível, com as experiências relatadas em vários países (ANVISA, 2008).

Um sinal é a informação comunicada sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, quando esta relação for desconhecida ou não estiver bem documentada. Um sinal de segurança ou alerta se refere à preocupação quanto a um excesso de eventos adversos comparado com a frequência de reações que se poderia esperar com o uso de um produto. Os sinais geralmente indicam a necessidade de realizar pesquisas que permitam concluir ou descartar que o medicamento causou o evento. Depois que um sinal é identificado, também é preciso avaliar se o mesmo indica um risco de segurança, entendido como a probabilidade de ocorrência de um evento nocivo (dano) em determinado período de observação (ANVISA, 2008), e se outras ações devem ser adotadas (OPAS, 2011).

Por meio da RDC 02/ 2010 da ANVISA, a atividade de gerenciamento de risco passou a ser uma exigência nos estabelecimentos de saúde, visando à redução e minimização de eventos adversos (BRASIL, 2010a). O gerenciamento de risco tem como objetivos principais: aumentar a segurança dos pacientes e dos profissionais de saúde, melhorar a qualidade da assistência prestada e com isso reduzir os custos com eventos adversos preveníveis (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011).

No entanto, como já mencionado, para que os riscos sejam gerenciados é necessário que sejam antes conhecidos. Assim esforços são necessários para identificá-los antes que resultem em dano. Desta maneira, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 2011) define duas fases: análise de riscos e gestão de riscos. A análise identifica, quantifica e avalia os riscos, enquanto que a gestão se ocupa da implementação e seguimento das medidas regulatórias adotadas para a comunicação dos riscos aos profissionais da saúde ou à população em geral, e determina as medidas preventivas. A análise de risco é dirigida pelos dados, e a gestão de risco, pela ação. As decisões tomadas constituem o nexo que faz a ligação entre as duas áreas (figura 2).

FIGURA 2 – Esquema de gestão e manejo de riscos



Fonte: OPAS, 2011, p. 21

Depois da entrada de dados, a análise de risco é realizada em três passos, para, logo a seguir, aplicar-se a gestão de riscos. Todo esse processo se resume nas seguintes etapas:

- Identificação de riscos e geração de sinais;
- Quantificação de riscos;
- Avaliação de riscos;
- Gestão de riscos;

- Divulgação.

Identificação de sinal pode se dar de duas formas, qualitativa e quantitativa, a saber:

- Qualitativa: é a notificação ou notificações que sejam inesperadas e importantes, cuja qualidade, complementação de dados, causalidade e importância da relação evento adverso/medicamento são suficientes para justificar uma investigação, mesmo em um pequeno número de casos.

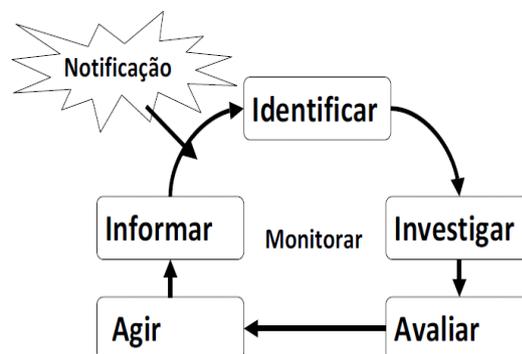
- Quantitativa: é o aumento da frequência de notificação de um dado par evento adverso/medicamento em um período de avaliação ou estudo (ANVISA, 2008).

Depois da identificação de um possível novo risco associado a um medicamento, o passo seguinte é quantificar a força da associação entre a reação adversa e o medicamento, isto é sua causalidade. Por fim, deve-se procurar estabelecer se a relação benefício/risco do medicamento continua sendo favorável (OPAS, 2011) e, conseqüentemente, avaliar a necessidade de intervenção (ANVISA, 2008).

Estratégias de prevenção devem ser planejadas, já que grande parte dos eventos adversos provém de erros nas práticas de uso de medicamentos e de reações específicas que poderiam ter sido evitadas. No tocante às reações adversas não evitáveis, o objetivo deve ser detectá-las precocemente: a principal medida de redução da magnitude do dano (OPAS, 2011).

Assim sendo, a gestão de riscos dos medicamentos pode ser descrita como um ciclo, apresentado na figura 3.

FIGURA 3 – Gestão do risco de medicamentos



Fonte: Dias, 2011.

E, conforme demonstrado na figura 2, o gerenciamento de riscos é realizado a partir de ações sistematizadas ou, conforme descrito por Sevalho (2006) são atividades de informação para ação, cujo objetivo principal é acompanhar os eventos sob vigilância e quanto necessário

e possível, intervir no seu curso e controlá-los. Dessa maneira entende-se que não basta conhecer os riscos, mas também é preciso agir no sentido de minimizá-los e preveni-los.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia do trabalho, incluindo desde o desenho do estudo até os aspectos éticos, encontra-se descrita nos itens a seguir:

4.1 Desenho e Local do Estudo

Estudo descritivo, observacional retrospectivo dos formulários de suspeita de evento adverso a medicamento, recebidos pelo Departamento de Farmacovigilância do LAFEPE, através do método de notificação espontânea, no período de julho de 2012 a dezembro de 2013.

Foi desenvolvido no Departamento de Farmacovigilância do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A (LAFEPE), localizado na cidade de Recife/PE, no Largo de Dois Irmãos, nº 1117.

4.2 Período do Estudo

Foi realizado no período de um ano e contemplou dados recebidos e registrados pelo Departamento de Farmacovigilância do LAFEPE no período de julho de 2012 a dezembro de 2013. O período de início do estudo foi definido em função da disponibilidade de dados existentes no setor, uma vez que o serviço de farmacovigilância do LAFEPE passou a atuar de forma mais sistemática a partir de julho de 2012. Os dados existentes referentes a períodos anteriores, não atenderam aos critérios de inclusão mencionados a seguir.

4.3 População e Amostra do Estudo

A população foi constituída pelos indivíduos reportados nos formulários de notificação de suspeita de eventos adversos a medicamentos notificados ao Departamento de Farmacovigilância do LAFEPE no período de julho de 2012 a dezembro de 2013.

A amostra consistiu-se dos indivíduos relatados nos formulários selecionados com base na qualidade das informações disponíveis. Desta forma, aqueles cujos campos obrigatórios estavam devidamente preenchidos (identificação do relator, identificação do paciente, descrição do evento adverso e medicamento suspeito) foram considerados válidos para fins deste estudo. As demais notificações foram excluídas, por não apresentarem os dados necessários para a caracterização do evento adverso.

4.4 Coleta dos Dados

O instrumento para coleta de dados foi o formulário do pesquisador (APÊNDICE A), o qual continha os mesmos campos do formulário de suspeita de Evento Adverso já utilizado

pelo Departamento de Farmacovigilância do LAFEPE, com exceção dos campos referentes à identificação do paciente e do relator. Estes, por questões éticas, não foram incluídos.

A coleta de dados foi realizada, diariamente, no Departamento de Farmacovigilância do LAFEPE através da transcrição das informações dos formulários de suspeita de Evento Adverso em uso pelo setor, para o formulário do pesquisador, sempre preservando a confidencialidade dos dados relativos ao paciente e ao notificador/relator.

4.5 Processamento e Análise dos Dados

Os dados foram cuidadosamente inseridos, codificados, compilados e examinados em planilha eletrônica utilizando o programa Microsoft Excel.

Foi realizada estatística descritiva dos dados, por determinação da frequência absoluta e relativa (porcentagem), tanto para as variáveis sócio-demográficas, quanto para as variáveis relacionadas à caracterização dos eventos adversos. No caso destas últimas, procedeu-se, inicialmente, à categorização das mesmas, de acordo com definições e critérios pré-estabelecidos na metodologia para avaliação de cada variável, utilizando-se de algoritmos, quando pertinente, seguido de interpretação dos dados. Após a classificação, foram aplicados os cálculos de frequência absoluta e relativa.

Para a realização da análise estatística de concordância, referente aos parâmetros de validação do algoritmo para análise de suspeitas de inefetividade terapêutica (o percentual de concordância entre os examinadores e os coeficientes kappa de reprodutibilidade inter e intraobservador), os resultados obtidos dos examinadores foram calculados através da calculadora eletrônica disponível em: <http://justus.randolph.name/kappa> (RANDOLPH, 2008). Os valores de kappa obtidos foram interpretados segundo classificação de Landis e Koch (1997) e Fleiss (2003).

4.6 Definição e Operacionalização de Variáveis

As variáveis foram definidas de acordo com o objetivo de caracterização dos eventos adversos aos medicamentos fabricados pelo LAFEPE, relatados espontaneamente e registrados pelo Departamento de Farmacovigilância deste laboratório.

4.6.1 Caracterização dos usuários e dos notificadores de acordo com o perfil sociodemográfico

Os usuários que relataram a ocorrência de eventos adversos aos medicamentos foram caracterizados considerando os seguintes aspectos: idade, sexo, doenças concomitantes, medicamentos concomitantes e conduta diante do evento adverso. As doenças concomitantes

de interesse para este estudo foram as descritas no próprio formulário de notificação de evento adverso utilizado pelo Departamento de Farmacovigilância do LAFEPE, a saber, doença renal, doença hepática, coronariopatia, diabetes, asma, neoplasias, hipertensão sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença autoimune e alergias. Estas foram agrupadas de acordo com o respectivo CID do grupo correspondente.

Para a caracterização dos respectivos notificadores, foram consideradas, quando informadas, as seguintes informações: a sua categoria profissional, sendo classificados em: profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos, odontólogos, biomédicos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, nutricionista) e não profissionais de saúde (usuários, cuidadores, familiares ou responsáveis pelo paciente); a sua procedência (estado/país).

4.6.2 Caracterização dos eventos adversos quanto ao grupo Farmacoterapêutico

Para definição dos grupos farmacoterapêuticos com maior representação na ocorrência dos eventos adversos relatados, estes foram contabilizados quanto a sua frequência de ocorrência nos formulários de suspeita de evento adverso e, em seguida, codificados de acordo com o código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*), até o seu segundo nível, o qual corresponde ao subgrupo farmacológico/terapêutico. Este código corresponde à classificação Anatômica Terapêutica Química, que, em conjunto com a Dose Diária Definida - DDD (Defined Daily Dose), forma o sistema ATC/DDD reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como padrão internacional para os estudos de utilização de drogas desde 1996 (WHOCC, 2014).

4.6.3 Caracterização dos eventos adversos quanto ao tipo

A caracterização do evento adverso quanto ao tipo, seguiu a recomendação da RDC 04/09 – ANVISA (BRASIL, 2009a). Considerando o disposto nesta norma, os eventos adversos foram classificados de acordo com as categorias descritas abaixo:

- **Suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos:** qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para modificação de funções fisiológicas;

- **Eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos:** afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo que tenha resultado em dano ao paciente;

- **Eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos:** abrange uso “*offlabel*” e o uso de medicamentos não registrados. O uso “*offlabel*”, por sua vez, compreende o uso em situações divergentes da bula de um medicamento registrado na ANVISA. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração. O uso de medicamentos não registrados: incluem aqueles medicamentos cuja formulação foi modificada, os utilizados anteriormente à concessão do registro ou importados sem registro na ANVISA;

- **Interações medicamentosas:** resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos. Também pode decorrer da interação do medicamento com alimentos, substâncias químicas ou doenças. Os resultados de exames laboratoriais podem ter sua confiabilidade afetada por sua interação com medicamentos. A interação medicamentosa pode resultar em um aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de novos efeitos adversos;

- **Inefetividade terapêutica total ou parcial:** ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula;

- **Intoxicações relacionadas a medicamentos:** resposta nociva decorrente do uso, intencional ou não, de um medicamento em doses superiores àquelas usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou para modificação de funções fisiológicas;

- **Uso abusivo de medicamentos:** uso excessivo intencional de um ou mais medicamentos que pode ser persistente ou esporádico, acompanhado de efeitos físicos ou psicológicos prejudiciais;

- **Erros de medicação potenciais e reais:** qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Esse evento pode estar relacionado com a prática profissional, os produtos para saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitorização e uso.

4.6.4 Caracterização dos eventos adversos quanto gravidade

A análise de gravidade considerou a classificação adotada pela OMS (2005a) e ratificada pela ANVISA, através da RDC 04/09 – ANVISA (BRASIL, 2009a). Estas

instituições classificam os eventos adversos como graves e não graves. Desta forma, adotamos a seguinte categorização:

Evento adverso grave: foram consideradas graves as situações apresentadas a seguir:

- Óbito;
- Ameaça à vida: há risco de morte no momento do evento;
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente: hospitalização é um atendimento hospitalar com necessidade de internação. Também inclui um prolongamento da internação devido a um evento adverso;
- Incapacidade significativa ou persistente: uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal;
- Anomalia congênita;
- Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento;
- Evento clinicamente significativo: qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.

Evento não grave: esta categoria foi atribuída a qualquer outro evento não incluído nas condições para o evento adverso grave.

4.6.5 Classificação das reações adversas segundo a categoria de causalidade

Para estabelecer a causalidade das reações adversas a medicamentos, entendida como o resultado da análise caso a caso da relação de causa-efeito entre a administração de um medicamento e o surgimento de uma reação adversa, foi adotado o algoritmo de Naranjo et al. (1981). A partir da somatória dos resultados obtidos para cada questão do algoritmo foi possível estabelecer a relação de causalidade e, em consequência, classificar as reações adversas como definida, provável, possível e duvidosa. Os resultados desta pesquisa de causalidade, decorrentes da aplicação do algoritmo, foram interpretados à luz das definições das categorias de causalidade da OMS (2005a), listadas abaixo:

Definida/comprovada/certa:

- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal plausível em relação à administração da intervenção;

- Não pode ser explicado por doença ou outra intervenção, medicamento;
- Resposta à interrupção ou retirada plausível (farmacologicamente, patologicamente);
- Evento definido farmacologicamente ou fenomenologicamente (desordem objetiva e específica ou um fenômeno farmacologicamente reconhecido);
- Re-exposição satisfatória, se necessário.

Provável:

- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção;
- Improvável que seja atribuído a uma doença ou outra intervenção, medicamento;
- Resposta à interrupção ou retirada clinicamente razoável;
- Re-exposição não exigida.

Possível:

- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção;
- Pode também ser explicado por doença ou outras intervenções, medicamentos;
- Informação sobre a retirada ou interrupção do tratamento pode estar faltando ou obscura.

Improvável:

- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial que em relação ao momento de administração da intervenção faz uma relação improvável (mas não impossível);
- Doença ou outros tratamentos subsidiam explicações plausíveis.

Condicional/Não classificada:

- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial;
- Mais dados são necessários para uma avaliação apropriada;
- Dados adicionais sob investigação.

Inacessível/Inclassificável:

- A narrativa do relato sugere uma reação adversa;

- Não pode ser classificada porque a informação é insuficiente ou contraditória;
- Os dados não podem ser suplementados ou verificados.

4.6.6 Classificação das reações adversas segundo a previsibilidade

A caracterização das reações adversas a medicamento, no tocante à previsibilidade, categorizou os eventos relatados em dois grupos **descritos** e **não descritos**, levando em consideração a definição de previsibilidade da OMS (2005a). Desta forma, foi considerada reação adversa não descrita aquela cuja natureza ou severidade não foram coerentes com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou que seja inesperada de acordo com as características do medicamento. , foi considerada como reação adversa descrita aquela cuja natureza ou severidade foram coerentes com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou que não foi inesperada de acordo com as características do medicamento.

4.6.7 Validação de metodologia para análise de suspeitas de inefetividade terapêutica

Para o estudo de validação, foi utilizado o algoritmo González et al. (2013), específico para avaliação de notificações de inefetividade terapêutica. Objetivou-se, com isso, analisar a confiabilidade e a viabilidade desta ferramenta frente aos dados disponíveis no setor de Farmacovigilância do LAFEPE, para sua posterior adoção na rotina deste serviço.

Neste contexto, entende-se por validação a ação (ou o conjunto de ações) que tem como objetivo provar que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema usado na farmacovigilância, de fato, conduz aos resultados esperados (OMS 2005c).

Para esta análise, consideraram-se as notificações de suspeita de inefetividade terapêutica notificadas ao Departamento de Farmacovigilância do LAFEPE no período de um ano (julho de 2012 a julho de 2013). Aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, acima descritos, e considerando o período determinado, obtiveram-se dez formulários válidos para o estudo.

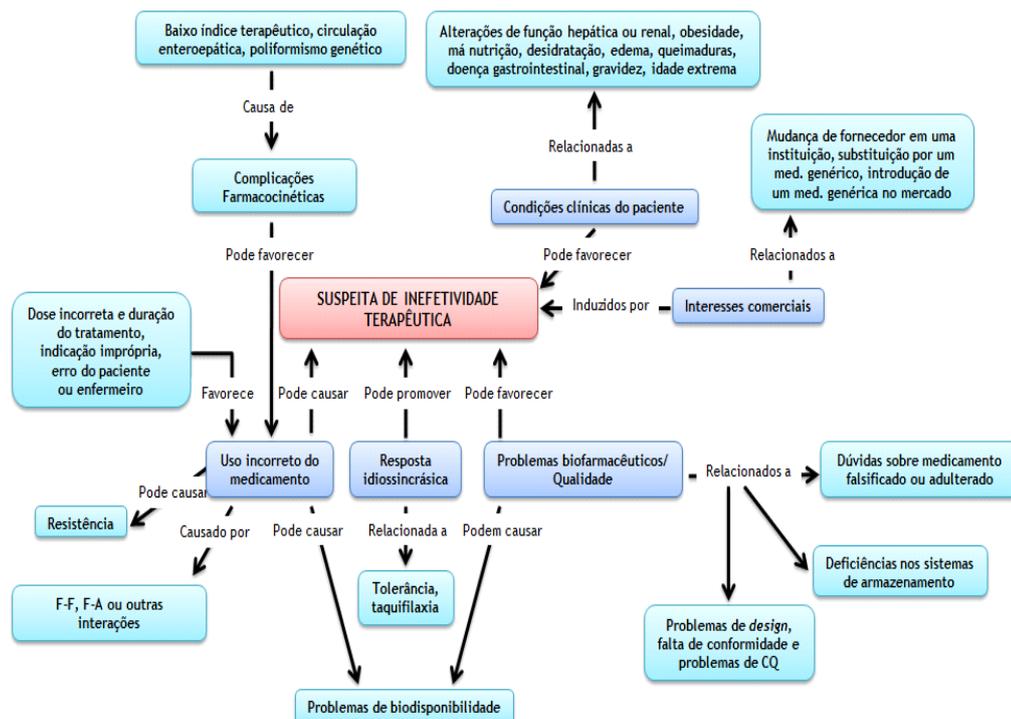
A fim de investigar os parâmetros de validação, instituiu-se uma comissão examinadora, composta por quatro examinadores internos, sendo dois da área de garantia de qualidade e outros dois da área de farmacovigilância, todos com larga experiência em seus respectivos campos de atuação.

Seguindo metodologia proposta pelos autores do algoritmo (González et al., 2013) os examinadores passaram por uma calibração teórica e outra prática para as análises dos relatos. Estas objetivaram, principalmente, uma padronização do entendimento frente as questões do algoritmo e redução de eventuais desacordos, sendo assim, buscaram: assegurar uma interpretação, entendimento e aplicação uniformes dos critérios para as doenças e condições a observadas e registradas, assegurar que cada examinador pudesse examinar dentro de um padrão consistente, minimizar variações sistemáticas entre os diferentes examinadores.

4.6.7.1 Calibração teórica dos examinadores

A calibração teórica, que envolveu os quatro examinadores e o pesquisador, foi composta por reuniões científicas, para discussões e exposição de conceitos, como também, treinamentos, para harmonização do entendimento a cerca da aplicabilidade do algoritmo. Nestes encontros foram abordados os seguintes temas/assuntos: interpretação das variáveis e dos critérios de aplicação das questões do algoritmo proposto, os domínios do algoritmo, apresentação e discussão do mapa conceitual de suspeita de inefetividade terapêutica (figura 4) e definição das referências padronizadas a serem utilizadas como subsídios para as análises das notificações e como utilizar o kit de avaliação, entregue a cada um dos examinadores.

FIGURA 4– Mapa conceitual de falha terapêutica (modificado)



Fonte: González et al. (2013, p.201) modificado.

O kit de avaliação dos examinadores consistiu em material de trabalho e consulta individual para os analistas e continha:

- Os 10 relatos de inefetividade para análise,
- Orientações para o uso do algoritmo (detalhadas no quadro 4);
- Mapa conceitual de inefetividade terapêutica (figura 4);
- O algoritmo para preenchimento (ANEXO B);
- As bulas dos produtos envolvidos, para julgamento das questões terapêuticas envolvendo os medicamentos;
- Fontes obtidas da plataforma *MICROMEDEX* para cada produto (MICROMEDEX, 2014), como fonte de pesquisa para confirmação de possíveis interações medicamentosas;
- O documento de Revisão Periódica do Produto (RPP), adotado como uma das fontes de informação sobre a qualidade do produto em estudo.

O RPP é uma ferramenta da qualidade que tem como objetivos: verificar a consistência do processo de produção existente, permitindo constatar que cada lote de produto liberado durante o período de revisão cumpre com os requisitos do processo, que foi previamente validado, e com as especificações registradas, a revisão deve ter foco no processo e nos sistemas de qualidade, para demonstrar que produtos de qualidade são consistentemente fabricados (ANVISA, 2012c).

Para o julgamento das questões sobre qualidade do produto, além do RPP, fez-se um levantamento das demandas recebidas pelo serviço de atendimento ao cliente (SAC) do LAFEPE relacionadas a possíveis queixas técnicas, como também foram feitas buscas no site da ANVISA, a fim de verificar possíveis ações regulatórias motivadas por questões de segurança relacionadas produto.

Seguindo orientações dos autores (González et al., 2013), o seguinte roteiro foi adotado para orientar a aplicação do algoritmo:

QUADRO 4 – Orientações para o uso do algoritmo

1	Desconsiderar os problemas relacionados com o uso indevido de medicamentos;
---	---

2	Assegurar a adequação do medicamento prescrito ao perfil clínico do usuário;
3	Estabelecer a relevância clínica das interações medicamentosas potenciais que poderiam justificar a inefetividade terapêutica;
4	Descartar a possibilidade de que o relato ocorreu por consequências de práticas de marketing injustas ou campanhas de descrédito;
5	Identificar outras causas que podem afetar o usuário, como resistência e tolerância;
6	Identificar algum possível problema biofarmacêutico ou problemas de qualidade.

Fonte: González et al. (2013, p.201).

4.6.7.2 Calibração prática dos examinadores

Quanto à calibração prática, uma das notificações de suspeita de inefetividade foi analisada em caráter experimental pelos quatro examinadores, objetivando-se, ao máximo, a assimilação uniforme de todos os critérios e regras de decisão. Em situações-limite, em que houve divergências entre dois ou mais examinadores, foi procurado um consenso a partir da discussão e interpretação exaustiva dos critérios de aplicação do algoritmo. Nos casos em que as divergências persistiram, procedeu-se com votação entre os examinadores do tema em questão.

A análise das notificações propriamente dita para fins de validação do algoritmo foi realizada após a etapa de discussão prática. Foram utilizadas 10 notificações de suspeita de inefetividade terapêutica. Cada notificação foi analisada duas vezes pelo mesmo examinador, respeitando o intervalo de uma semana entre as análises. Cada examinador foi orientado a estudar cada notificação por um tempo mínimo de 20 minutos e não discutir os achados com os outros integrantes da comissão examinadora. Os dados encontrados nesta fase serviram de base para os cálculos de concordância inter e intraobservador.

4.6.7.3 Avaliação da confiabilidade do método

Para a avaliação da confiabilidade do método, foi feita uma análise estatística de concordância, através do cálculo de dois parâmetros estatísticos: a porcentagem de concordância e os coeficientes kappa inter e intraobservador. Estes parâmetros foram

adotados, uma vez que são os mais comumente citados nas referências, além de também terem sido utilizados pelos autores do estudo original (BRASIL, 2001; GONZÁLEZ et al., 2013).

O percentual de concordância consiste da relação entre as conclusões concordantes entre os examinadores e o total de notificações analisadas (BRASIL, 2001). Já a reprodutibilidade interobservador requer diferentes examinadores, utilizando o mesmo método de avaliação da causalidade no mesmo caso para chegar à mesma conclusão, ao passo que a reprodutibilidade intraobservador requer que um único examinador seja auto-consistente ao usar o mesmo método, no mesmo caso, mais de uma vez (HUTCHINSON e LANE, 1989).

O coeficiente kappa é construído sobre um mesmo quociente, que inclui em seu numerador a diferença entre a soma dos aspectos comuns observado se a soma das concordâncias aleatórias, denominador inclui a diferença entre o total de observações e o somatório das concordâncias devido ao acaso (CERDA e DEL, 2008).

Em termos conceituais, a fórmula do coeficiente kappa pode ser expressa da seguinte forma (CERDA e DEL, 2008):

$$k = \frac{[\sum (\text{concordâncias observadas})] - \sum (\text{concordâncias atribuídas ao acaso})}{(\text{total de observações}) - \sum (\text{concordâncias atribuídas ao acaso})} \quad (1)$$

As análises inter e intraobservador foram ambas realizadas em duas semanas, com intervalo de uma semana entre as análises. Ambos os parâmetros foram calculados através da calculadora eletrônica disponível em: <http://justus.randolph.name/kappa> (RANDOLPH, 2008) e os valores de kappa obtidos foram interpretados segundo classificação de Landis e Koch (1997) e Fleiss (2003).

4.6.8 Análise de causalidade das notificações de suspeita de inefetividade terapêutica

A classificação das notificações de suspeita de inefetividade terapêutica foi feita através da aplicação do algoritmo de González et al., 2013 (ANEXO B). Para tanto, foram consideradas as cinco categorias de causalidade propostas a seguir, as quais estão relacionadas aos oito fatores anteriormente expostos no quadro 3 e suas respectivas questões.

TABELA 2 – Sistema de imputação de causalidade do algoritmo de González (modificado)

Critérios e Definição	Categorias de Causalidade
<p>Fatores 1, 2, 3 e 4 são afirmativos. Se a notificação refere-se a um fármaco de cinética complexa, baixo índice terapêutico e manipulação especial e/ou se sua má utilização está documentada; causas clínicas que alterem a farmacocinética e/ou documentação sobre a farmacocinética (F-F, F-A, F-P) e/ou interações farmacodinâmicas e/ou incompatibilidades físico-químicas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Possível associação com uso incorreto do medicamento
<p>Fator 5 é afirmativo e nenhuma das respostas relacionadas aos fatores 1, 2, 3 e 4 é afirmativa. Se a notificação refere-se explicitamente e exclusivamente para o uso de um medicamento genérico, e/ou há relatos semelhantes sobre o mesmo medicamento e/ou da mesma instituição.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Possível notificação induzida por interesse comercial
<p>Pelo menos uma das respostas relacionadas aos fatores 1, 2, 3 e 4 é negativa, e pelo menos uma das respostas das questões relacionadas ao Fator 6 é afirmativa. Se há uso impróprio, causas clínicas que alterem a farmacocinética e interações foram descartadas, há análises de qualidade com não-conformidades, estudos de biodisponibilidade de fármacos com cinética complexa, e/ou alertas de agências reguladoras, deficiências são estabelecidas em sistemas de armazenamento e/ou se há referências sobre falsificação ou adulteração.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Possível associação com problema biofarmacêutico (qualidade)
<p>Fator 7 é afirmativo. Se não há outra</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade associada

<p>comprovação que explique o fracasso terapêutico e se problemas biofarmacêuticos foram descartados. A resistência pode estar relacionada coma resistência parcial, total, natural ou resistência adquirida na terapia; tolerância, refratariedade, taquifilaxia e resistência documentada na literatura.</p>	<p>com uma resposta idiossincrásica ou outras razões não estabelecidas</p>
<p>Fator 8 é afirmativo. Se não há informações suficientes para análise.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Informações insuficientes para análise

Fonte: González et al. (2013)

4.7 Aspectos Éticos

De acordo com o preconizado pela Resolução n°. 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde – CNS (BRASIL, 2012), este estudo foi apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco, recebendo parecer favorável para exploração dos dados, sob o número 487.742 (ANEXO C).

5 RESULTADOS

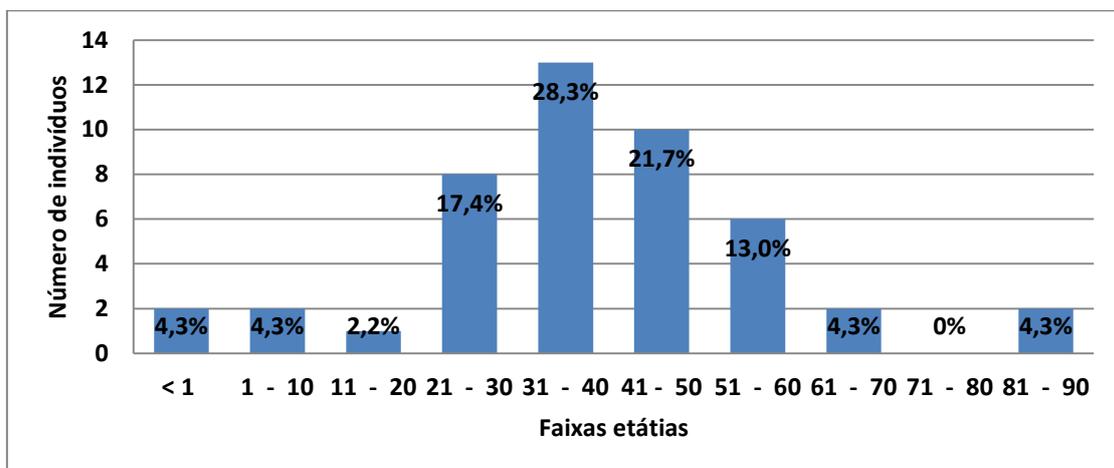
No período de julho de 2012 a dezembro de 2013, o Departamento de Farmacovigilância do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A (LAFEPE) recebeu setenta e seis (76) notificações de eventos adversos. Dentre estas notificações, quarenta e seis (46) foram consideradas válidas para este estudo, por se enquadrarem nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na metodologia.

5.1 Caracterização dos usuários e respectivos notificadores, de acordo com o perfil sociodemográfico

5.1.1 Idade

Conforme apresentado no gráfico 2, a população em estudo (46 pacientes) apresentou idade média de 38,75 anos, com desvio padrão de 17,6, e mediana de 38 anos. Foram evidenciados os extremos de idade (07 meses e 82 anos), contudo, a faixa etária predominante ficou compreendida entre 31 a 40 anos (28,3%).

GRÁFICO 2 – Distribuição de idade dos pacientes no momento do evento adverso

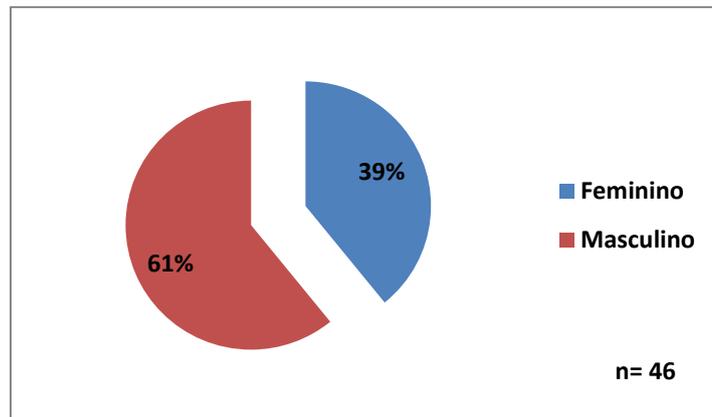


Fonte: Kátia R. Almeida, 2014

5.1.2 Sexo

De acordo com gráfico 3, verificou-se que o número de notificações de EA para o sexo masculino foi superior às notificadas para o sexo feminino.

GRÁFICO 3 – Distribuição das notificações de evento adverso por sexo

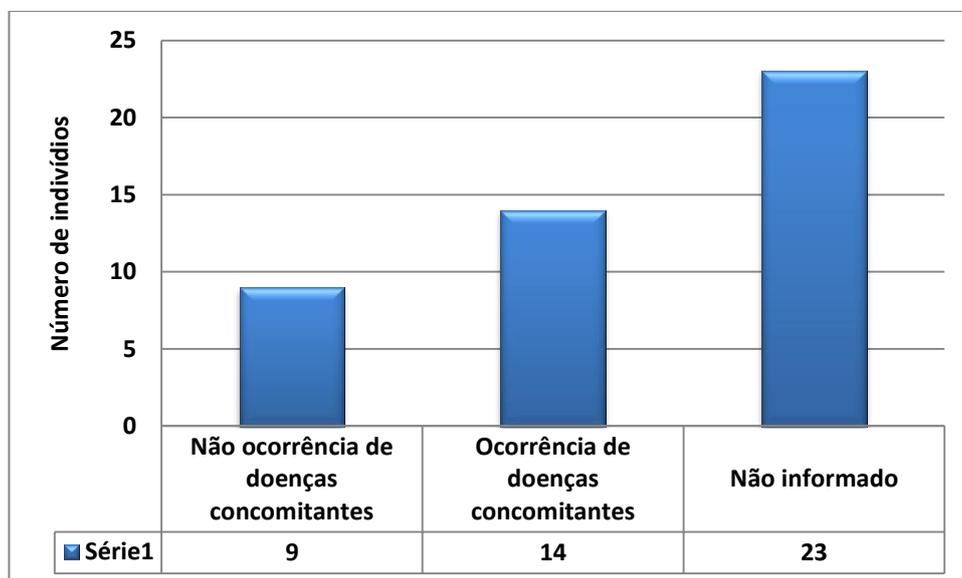


Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

5.1.3 Doenças concomitantes

Quanto ao registro das patologias coexistentes descritas na metodologia, considerando os formulários em que esta variável foi mencionada (50%), o gráfico 4 mostra, em valores absolutos, que a ocorrência de doenças concomitantes foi superior (61%) a sua não ocorrência (39%).

GRÁFICO 4 – Distribuição das notificações de evento adverso considerando a ocorrência de doenças concomitantes



Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

A tabela 3 apresenta a distribuição das doenças concomitantes, agrupadas de acordo com o respectivo CID do grupo correspondente. É possível observar que as manifestações dos sistemas circulatório (36%) e respiratório (29%) foram predominantes em relação às demais.

TABELA 3 – Distribuição dos sistemas implicados nas patologias concomitantes relacionadas, de acordo com o CID - 10

Sistemas implicados nas patologias concomitantes relacionadas	Número de indivíduos	Porcentagem (%)
Doenças do aparelho circulatório (CID: I00-I99)	5	36%
Doenças do aparelho respiratório (CID: J00-J99)	4	29%
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (CID: E00-E90)	3	21%
Doenças do aparelho geniturinário (CID: N00-N99)	1	7%
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários (CID: D50-D89)	1	7%
Total*	14	100%

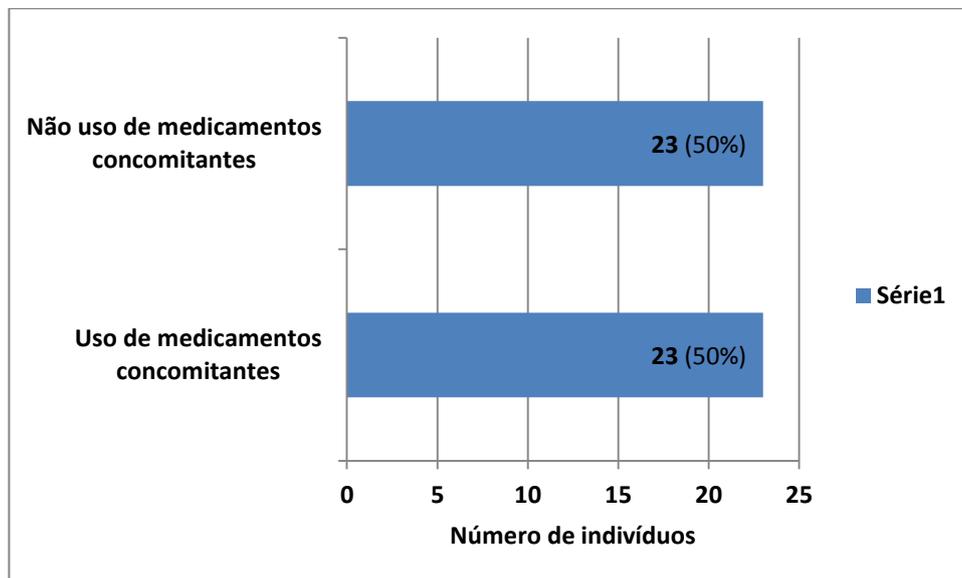
*Vale ressaltar que alguns usuários apresentaram mais de uma doença concomitante.

Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

5.1.4 Medicamentos concomitantes

Quanto à utilização simultânea de outras especialidades farmacêuticas durante o uso do medicamento suspeito, um percentual expressivo de pacientes relatou fazer uso, como indicado no gráfico 5.

GRÁFICO 5– Distribuição das notificações de evento adverso considerando o uso de medicamentos concomitantes

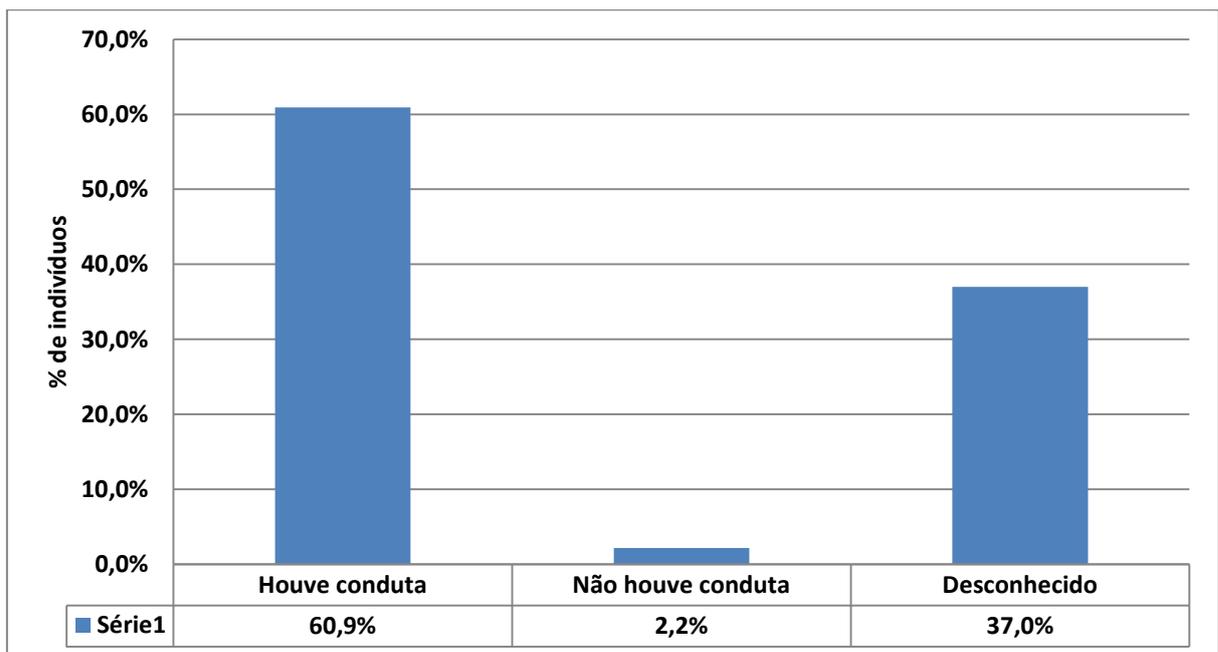


Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

5.1.5 Conduta diante do evento adverso

O gráfico 6 registra as informações relativas à adoção ou não de conduta frente ao evento adverso. Conforme é possível verificar, os casos em que a conduta adotada foi relatada representaram um percentual.

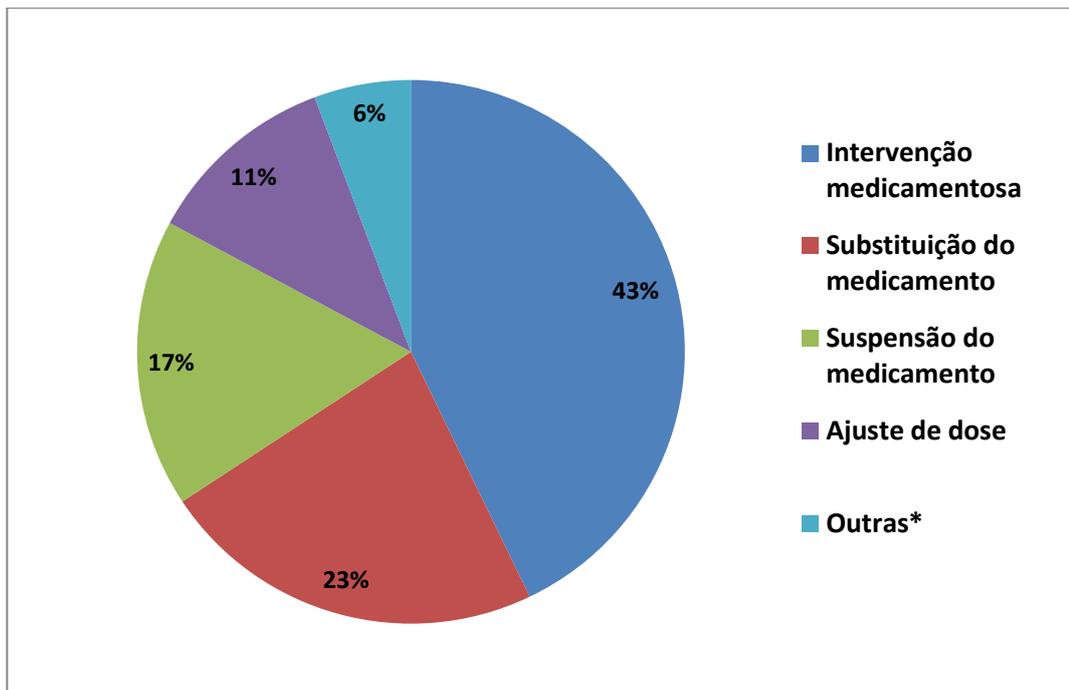
GRÁFICO 6– Distribuição das notificações por ocorrência de conduta frente ao evento adverso



Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

Como se pode evidenciar no gráfico 7, a medida mais comum tomada após o aparecimento do EA foi a intervenção medicamentosa, ou seja, a introdução de um ou mais medicamentos para tratar o EA. Quanto às ações relacionadas ao medicamento suspeito, o percentual de substituições foi superior ao evidenciado para as interrupções.

GRÁFICO 7– Distribuição das condutas adotadas frente aos eventos adversos



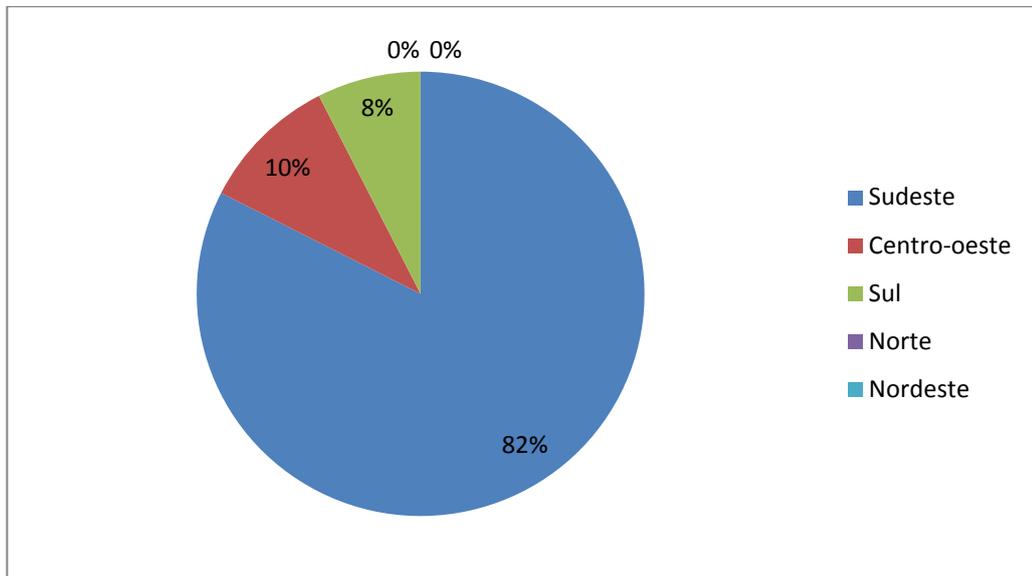
Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

*Alteração de horário e hidratação intra-venosa

5.1.6 Localização geográfica dos notificadores

Em relação à procedência dos notificadores, em termos de localização geográfica, as notificações foram em sua maioria (87%/ n=40) de origem nacional. Destas, conforme demonstrado no gráfico 8, o percentual de relatos recebidos da região sudeste foi, consideravelmente, superior às demais, havendo destaque para o estado de São Paulo. Este foi responsável por 61% das notificações da região sudeste e por 50% dos registros para todo o país. Os formulários de procedência internacional foram oriundos da Argentina e da Bolívia.

GRÁFICO 8–Distribuição dos notificadores por localização geográfica (regiões do Brasil)

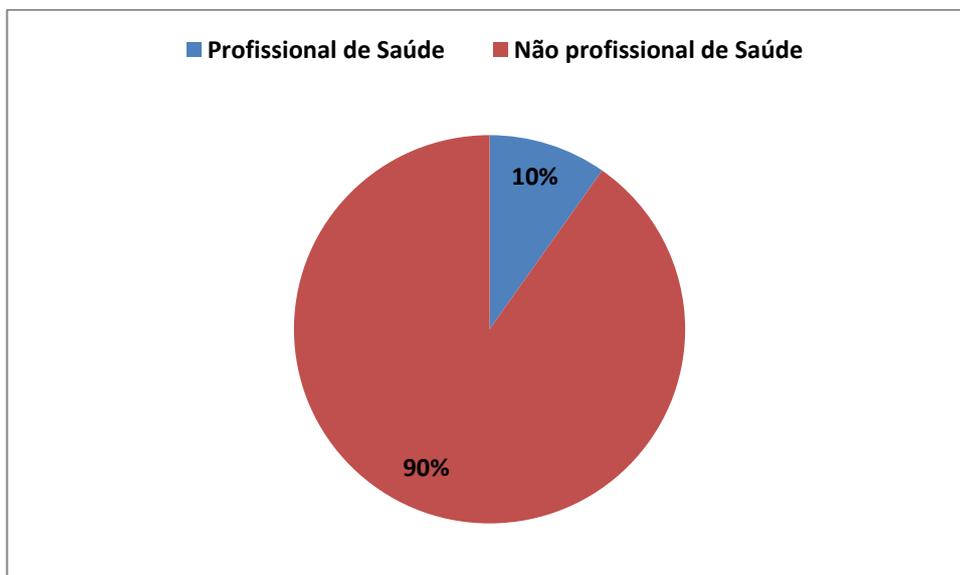


Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

5.1.7 Categoria profissional dos notificadores

Nos formulários em que a informação sobre a categoria profissional esteve presente (89%, n=41), constatou-se que os reportes feitos por não profissionais de saúde (incluindo: usuários, cuidadores, familiares ou responsáveis pelo paciente) foram notadamente superiores aos relatados por profissionais de saúde. Dentre estes, foram identificados três médicos e um farmacêutico (gráfico 9).

GRÁFICO 9– Distribuição do número de notificações por categoria profissional do relator (considerando os casos informados)



Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

5.2 Caracterização dos Eventos Adversos

Seguindo uma tendência internacional, de ampliar o escopo de investigação da farmacovigilância, não mais restrita ao estudo das RAM, a análise das variáveis do estudo, tanto sóciodemográficas, como já apresentado, quanto às relacionadas aos eventos, foi aplicada à totalidade dos casos considerados válidos (46). Desta forma, os problemas relacionados ao uso dos medicamentos identificados foram analisados de maneira agrupada, quanto à caracterização do grupo farmacoterapêutico, tipo e gravidade.

5.2.1 Caracterização do Evento Adverso quanto ao Grupo Farmacoterapêutico

Os dados relacionados ao grupo farmacoterapêutico foram classificados de acordo com o 1º (grupo anatômico principal) e 2º nível (subgrupo terapêutico) de classificação do código ATC e seu envolvimento na ocorrência de eventos adversos. Desse modo, as quarenta e seis (46) notificações avaliadas reportaram problemas de eventos adversos envolvendo cinco fármacos diferentes, pertencentes a três grupos farmacoterapêuticos, a saber: (1) fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC), subgrupo psicopléptico (3) anti-infecciosos para uso sistêmico, subgrupo antiviral para uso sistêmico. Destes, o grupo com maior representação foi o de fármacos que atuam no SNC, como pode ser detalhado na tabela 4.

TABELA 4– Distribuição dos medicamentos envolvidos nas notificações de evento adverso de acordo com o grupo farmacoterapêutico, considerando o 1º e 2º níveis do código ATC

Grupo anatômico principal (Subgrupo terapêutico)	Medicamento	n	% (medicamento)	% (grupo farmacoterapêutico)
Antiparasitários (Antiprotozoário)	Benznidazol	6	13%	13%
Fármacos que atuam no SNC (Psicopléptico)	Clozapina	4	9%	78%
	Olanzapina	18	39%	
	Quetiapina	14	30%	
Anti-infecciosos	Tenofovir	4	9%	9%

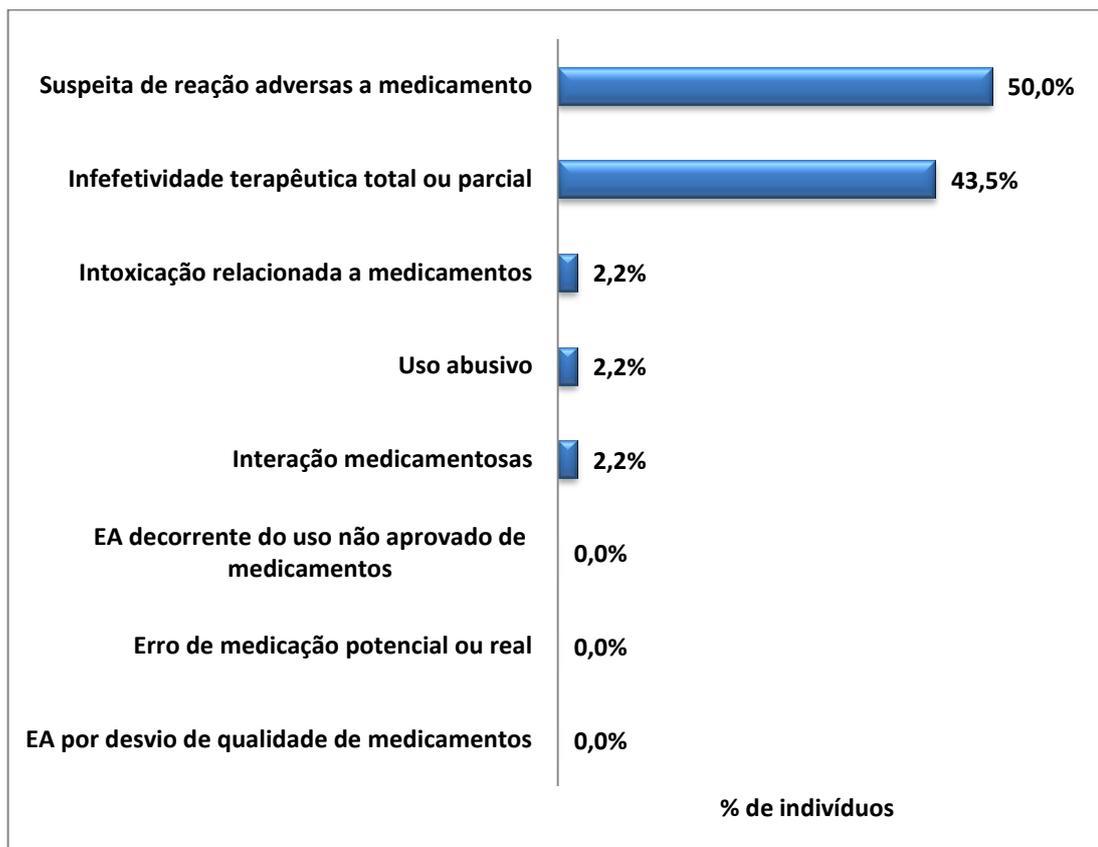
para uso sistêmico (Antiviral para uso sistêmico)				
---	--	--	--	--

Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

5.2.2 Caracterização do Evento Adverso quanto ao tipo, de acordo com o disposto na RDC ANVISA 04 de 2009

O gráfico 10 mostra a classificação de EA quanto ao tipo descrito pela RDC ANVISA 04 de 2009. É possível constatar que duas categorias de EA apresentaram uma frequência de notificação, substancialmente, superior às demais: as suspeitas de reações adversas a medicamento e as suspeitas de inefetividade terapêutica, responsáveis juntas, por 93,5% dos 46 reportes.

GRÁFICO 10—Distribuição dos eventos adversos quanto ao tipo, de acordo com categorias da RDC ANVISA 04/2009

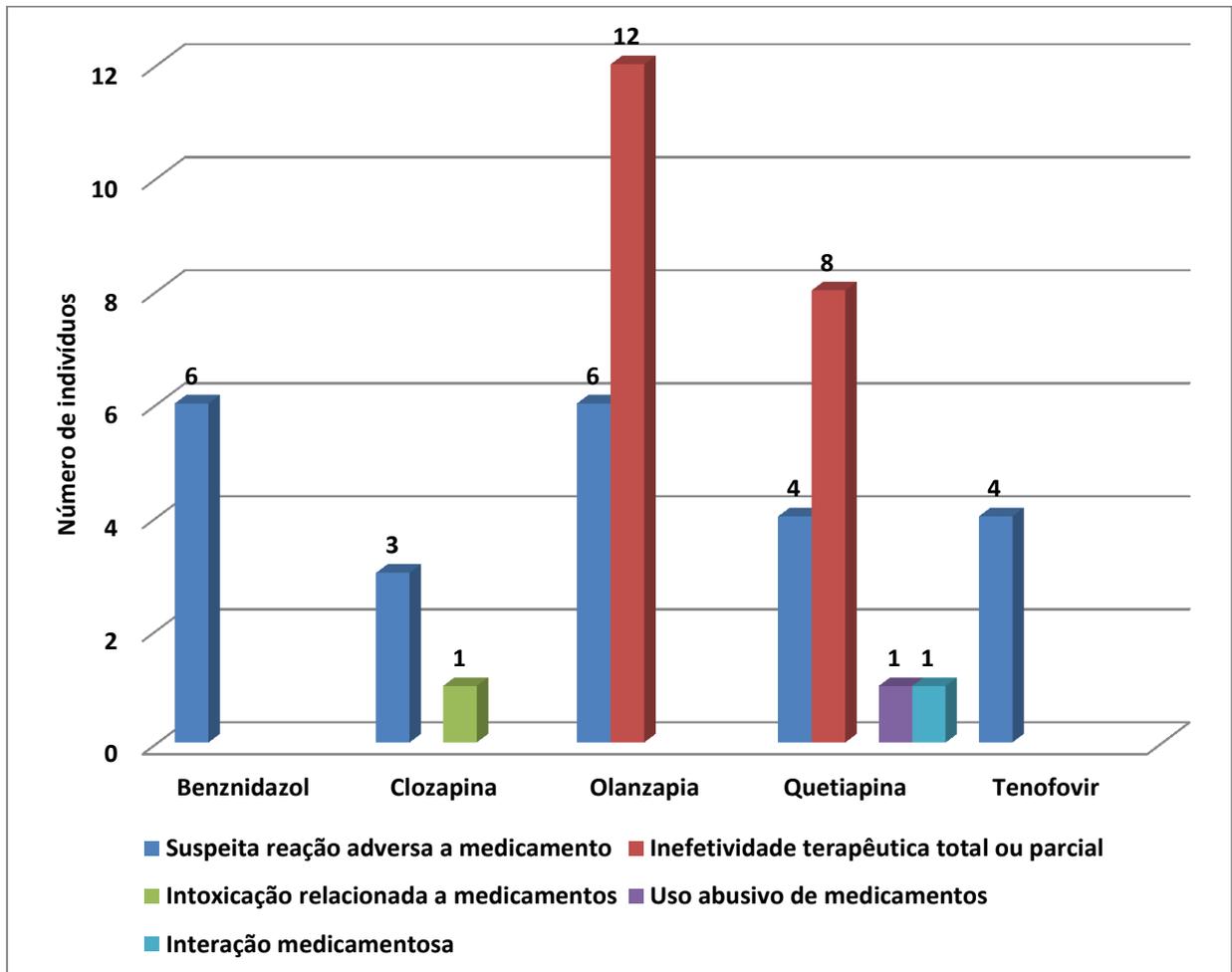


Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

O gráfico 11 mostra a distribuição dos medicamentos em relação ao tipo de EA identificado, de acordo com categorias da RDC ANVISA 04/2009. Verifica-se, portanto, que os antiparasitários e os anti-infecciosos para uso sistêmico estiveram apenas implicados nos

casos de RAM, enquanto que os antipsicóticos (com destaque para olanzapina e quetiapina) estiveram mais relacionados com as suspeitas de inefetividade terapêutica.

GRÁFICO 11–Distribuição dos medicamentos em relação ao tipo de evento adverso, de acordo com categorias da RDC ANVISA 04/2009

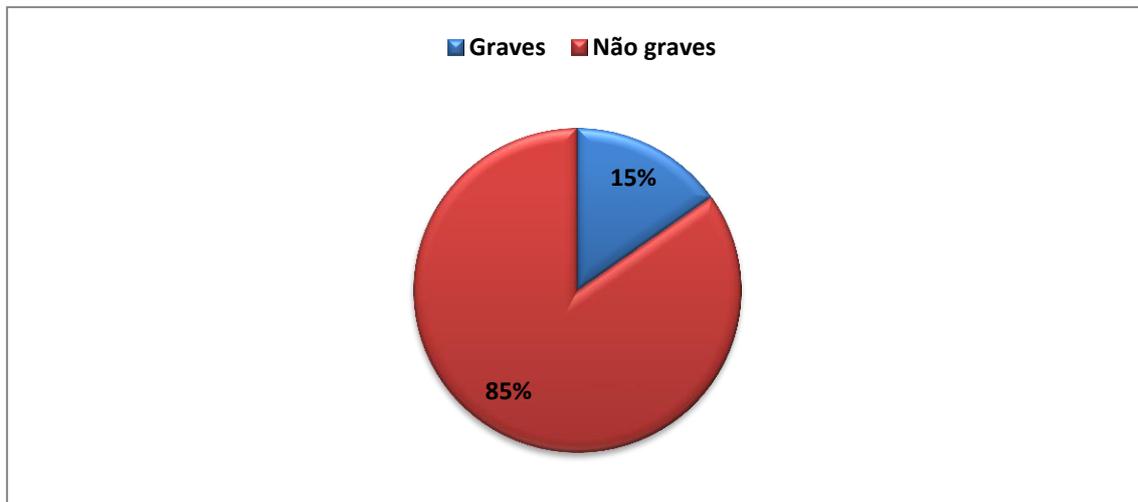


Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

5.2.3 Caracterização dos eventos adversos quanto à gravidade

No tocante à magnitude dos desfechos dos eventos adversos, o gráfico 12 revelou que o percentual de eventos adversos caracterizados como graves foi consideravelmente inferior aos classificados como não graves.

GRÁFICO 12– Distribuição das notificações de evento adverso quanto à gravidade



Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

Analisando os eventos adversos graves de forma mais detalhada, evidenciou-se que estes foram mais evidentes em pacientes do sexo feminino (71,4%), adultos, com idade média de 31,1 anos, situados na faixa etária de 30-41(37,5%) anos. Quanto às doenças concomitantes, apenas 25% declarou apresentar (considerando os 57,1% dos casos que informaram). Em 71,4% dos casos foi adotada alguma conduta, sendo predominante a substituição aliada à intervenção medicamentosa. Estas notificações foram reportadas, em sua maioria (57,1%), por notificadores procedentes de outros países (Argentina e Bolívia). Considerando as de origem nacional (42,9%), todas foram relatadas por notificadores localizados na região sudeste, divididos, na mesma proporção, entre profissionais de saúde (42,2%) e não profissionais de saúde (42,2%). Os 15,6% restantes não informaram sua ocupação.

Nos relatos classificados como graves, foram identificados dois grupos farmacoterapêuticos, os antiparasitários (57%) e fármacos que atuam no SNC (43%), sendo que, o Benznidazol (único representante do grupo antiparasitário) (57%) foi o fármaco mais implicado nestes eventos. A categoria de causalidade mais evidenciada foi a provável (42,8%) e, seguida, em igual frequência, pelas categorias possível (28,6%) e duvidosa (28,6%). As RAM foram os EA predominantes (85,7%).

5.3 Caracterização das reações adversas a medicamento e das suspeitas de inefetividade terapêutica (IT)

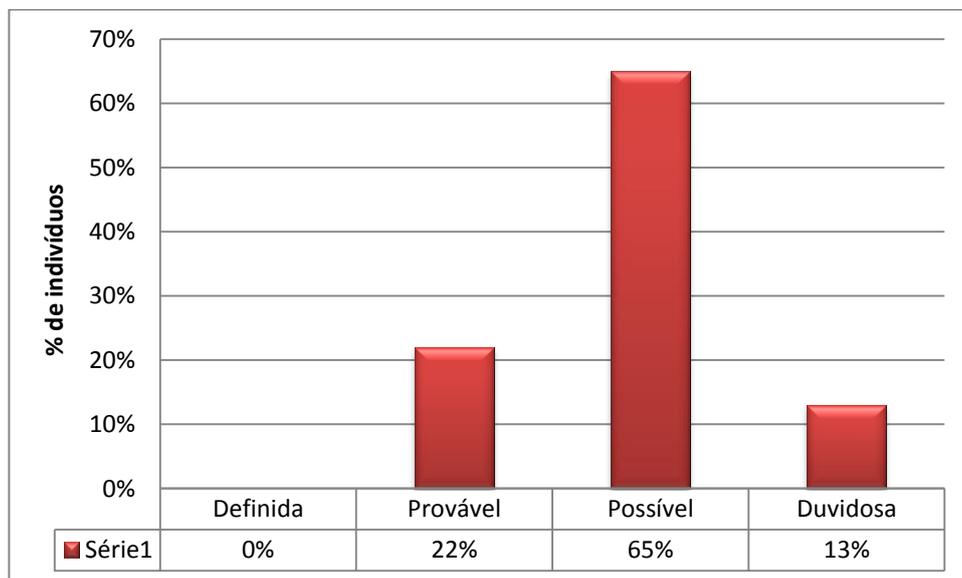
Até então os eventos adversos foram apresentados de maneira agrupada, contudo, a partir deste momento as análises serão expostas separadamente para os dois tipos de eventos adversos mais frequentes: suspeitas de RAM e suspeita de inefetividade terapêutica . Isto em

função de que os algoritmos adotados são específicos para cada uma destas categorias, não permitindo o uso para os dados consolidados. Do mesmo modo, a previsibilidade, por definição, refere-se, exclusivamente, aos casos de RAM. Portanto, a previsibilidade e causalidade, através do algoritmo de Naranjo et al. (1981), foram aplicadas às RAM, enquanto que a validação do algoritmo de González et al. (2013) e sua posterior utilização direcionou-se aos casos de inefetividade terapêutica.

5.3.1 Caracterização das reações adversas a medicamento quanto à causalidade

O gráfico 13 expressa o resultado da análise da relação de causalidade entre os medicamentos suspeitos e o surgimento das RAM, através da aplicação do algoritmo de Naranjo e cols.(1981) às 23 notificações de suspeita de reação adversa evidenciadas nesta pesquisa. Verificou-se, portanto, que, a categoria “possível” foi consideravelmente predominante, seguida de causalidade “provável” e “duvidosa”. Não foi verificada a categoria “definida”.

GRÁFICO 13 – Distribuição das notificações de reação adversa a medicamento quanto à relação de causalidade



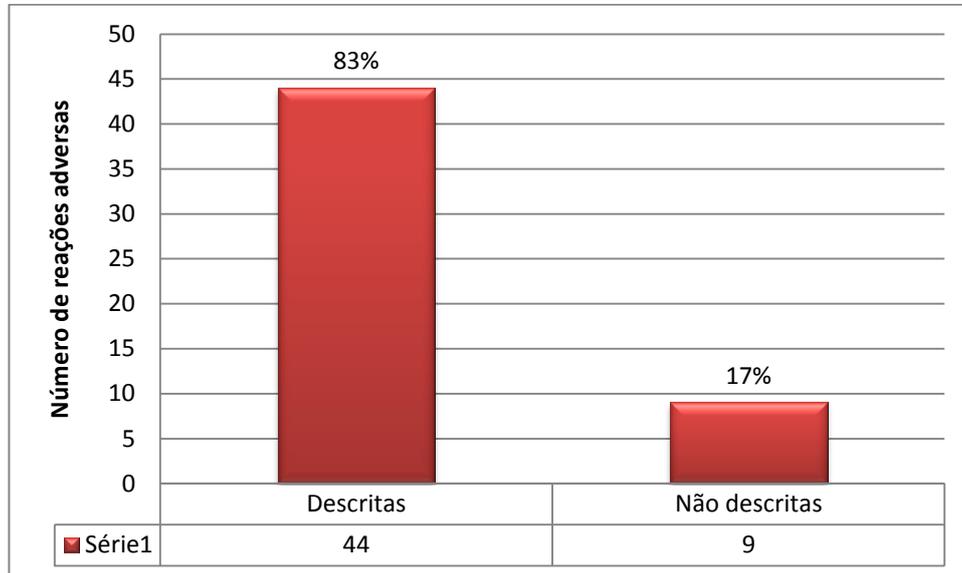
Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

5.3.2 Caracterização das reações adversas quanto à previsibilidade

Quanto à possibilidade de ocorrência de suspeita de RAM previstas ou não na bula do medicamento suspeito, os resultados demonstrados no gráfico 14 revelam que reações adversas descritas (esperadas) foram substancialmente mais frequentes que as não descritas (não esperadas). Esta análise foi aplicada às 23 notificações de suspeita de reação adversa

verificadas nesta pesquisa. Nestas, foram identificados 53 EA, resultando em uma média de ocorrência de 2,3 EA por paciente.

GRÁFICO 14 – Caracterização das reações adversas quanto à previsibilidade

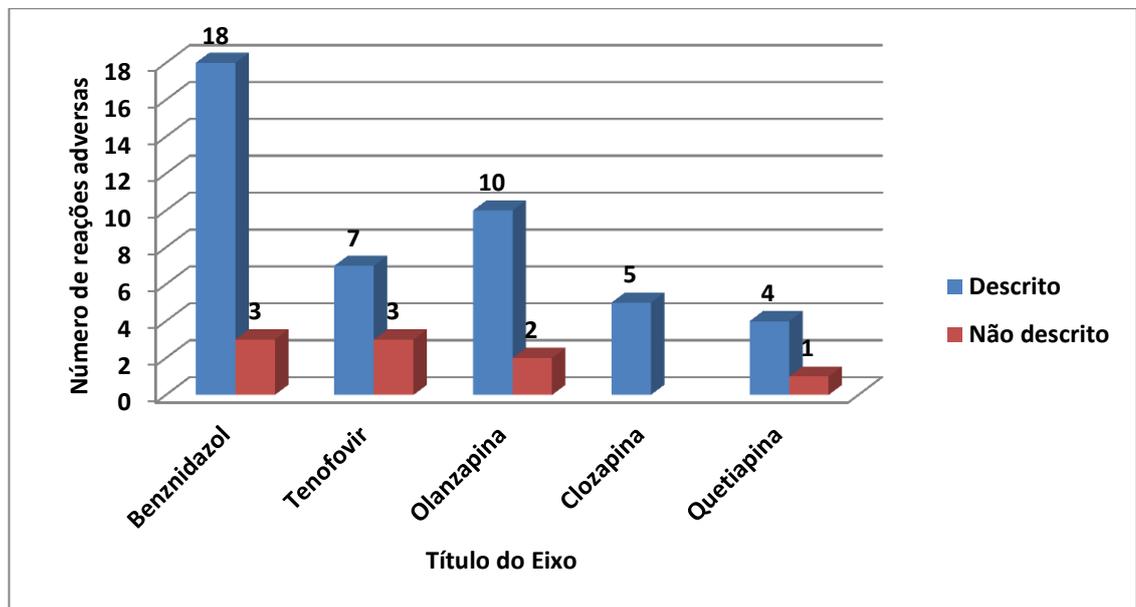


Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

Como pode ser constatado no gráfico 15, todos os medicamentos analisados nesta pesquisa apresentaram, separadamente, um percentual maior de RAM previstas, em relação às não previstas, merecendo destaque o Benznidazol, para o qual esta relação foi notadamente superior em comparação com os demais fármacos. A cada reação adversa não descrita para o Benznidazol, houve seis descritas.

Procurando avaliar a significância clínica das RAM não previstas encontradas nesta análise, buscou-se verificar quais delas foram classificadas como graves. Consequentemente, foram identificadas duas reações adversas graves não descritas, a saber, necrólise epidérmica tóxica e síndrome da resposta inflamatória sistêmica, ambas relacionadas ao Benznidazol.

GRÁFICO 15 – Distribuição dos fármacos implicados nas reações adversas de acordo com a previsibilidade



Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

5.3.3 Validação do algoritmo de González e cols. (2013) para análise de notificações de suspeita de inefetividade terapêutica

5.3.3.1 Resultado da confiabilidade do método

Os parâmetros necessários para a validação do algoritmo de González e cols. (2013) estão explicitados na tabela 5, a saber, os valores obtidos a partir do cálculo do percentual de concordância e dos coeficientes kappa inter e intraobservador. Os resultados alcançados demonstram que os parâmetros avaliados estiveram dentro do esperado para este tipo de análise, conseqüentemente, o método mostrou-se confiável, podendo ser considerado validado e devidamente aplicável para o fim pretendido: análise dos casos de suspeita de inefetividade terapêutica identificados neste trabalho.

TABELA 5 – Confiabilidade inter e intraobservador após análise das notificações de inefetividade terapêutica

% de concordância	Kappa interobservador	Kappa intraobservador
0,90	0,875	Avaliador 1
		Avaliador 2
		Avaliador 3
		Avaliador 4

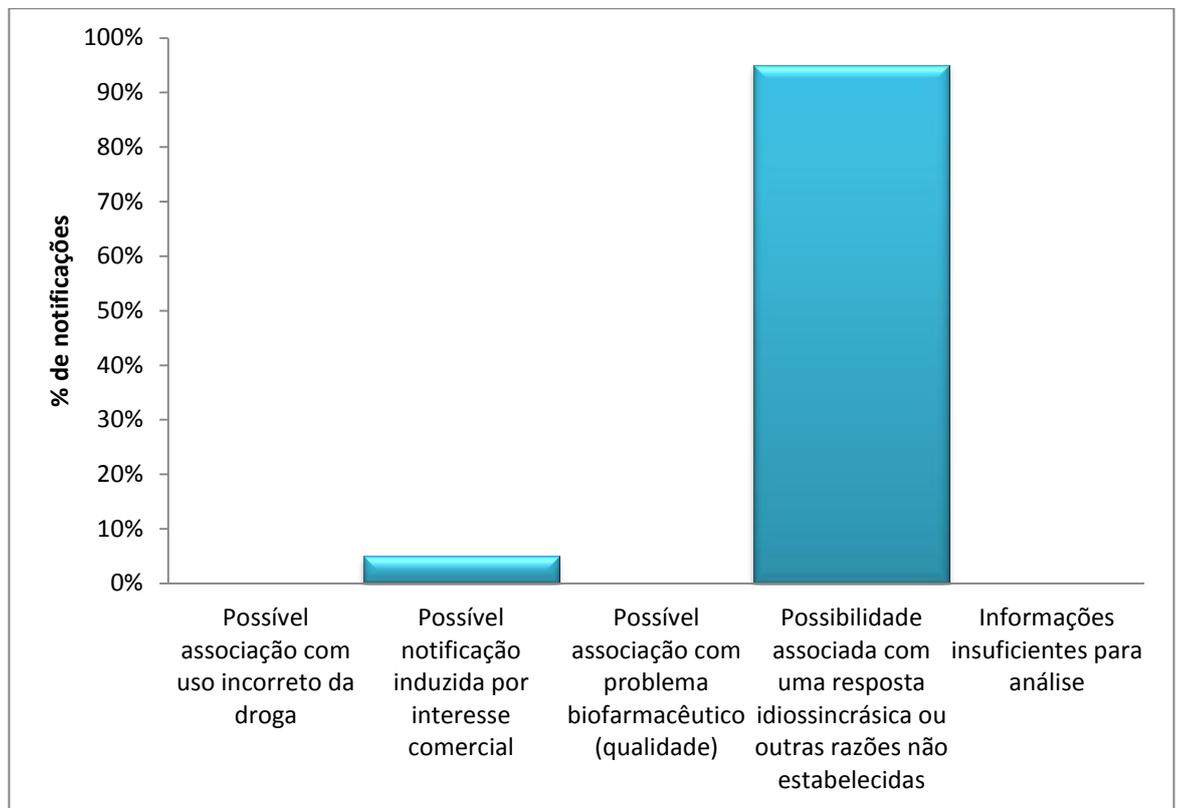
Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

5.3.4 Caracterização das suspeitas de inefetividade terapêutica quanto à causalidade

O gráfico 16 apresenta as categorias de causalidade, obtidas a partir da aplicação do algoritmo de González et al. (2013) às 20 notificações de suspeita de inefetividade terapêutica identificadas neste estudo. Conforme já demonstrado, esta ferramenta passou por um estudo prévio de validação, permitindo a sua adequada utilização nesta análise, o que possibilitou investigar os possíveis fatores implicados nos casos suspeitos de falha terapêutica, culminando com a caracterização destes eventos em classes de causalidade.

De acordo com o gráfico 16, o elevado percentual de relatos foi atribuída a “possíveis respostas idiossincrásicas ou outras razões não estabelecidas”. Um pequeno percentual foi relacionado a “possíveis notificações induzidas por interesses comerciais”. Não foram evidenciadas as categorias: possível associação com o uso incorreto da droga, possível associação com problemas biofarmacêuticos (qualidade) e informações insuficientes para análise.

GRÁFICO 16– Distribuição das notificações de suspeita de inefetividade terapêutica por categoria de causalidade



Fonte: Kátia R. Almeida, 2014.

6 DISCUSSÃO

Segundo recente levantamento bibliográfico feito por Aronson (2012), foram inúmeros, os estudos identificados que determinam a incidência e prevalência de RAM em pacientes hospitalizados. Contudo, são praticamente inexistentes na literatura dados farmacoepidemiológicos de eventos adversos reportados por um laboratório farmacêutico, principalmente, nacional. Esta escassez é ainda mais evidente em se tratando de dados sobre suspeitas de inefetividade terapêutica, cujas evidências também se restringem a ambiente hospitalar (NELSON, 1996; FRANCESCHI, et al., 2004; ANDREAZZA et al. 2011).

Portanto, este estudo de farmacovigilância que toma como fonte de dados eventos adversos registrados por uma indústria farmacêutica brasileira se torna pioneiro neste tema, especialmente com foco na análise e compreensão das suspeitas de inefetividade terapêutica. Para tanto, além da aplicação de um método farmacoepidemiológico descritivo e observacional, este trabalho padronizou uma ferramenta confiável para a análise de notificações de falha terapêutica.

No presente estudo, a idade da população variou de sete meses a 82 anos, confirmando o que já está descrito em relação a idade com o desenvolvimento de eventos adversos. A maior implicação para os indivíduos encontra-se nos extremos, ou seja, crianças e idosos (EDWARDS e ARONSON, 2000, SCOTT; THOMPSON, 2011; ARONSON, 2012), faixas etárias evidenciadas por este trabalho. Resultados similares foram obtidos em estudo de falha terapêutica em ambiente hospitalar realizado por Franceschi et al. (2004), no qual a idade da população de estudo variou entre 9 e 98 anos. Em uma pesquisa de 2 anos, com 2185 idosos em clínica geral, as reações adversas ocorreram em 5,7% dos pacientes idosos, com uma prevalência de 6,1%. (VEEHOF et al, 1999; apud ARONSON, 2012).

Dentre as justificativas para a idade ser um fator que predispõem à ocorrência de RAM e interferir na efetividade da terapia medicamentosa, pode-se mencionar algumas variáveis tais como idade-dependentes, que são bastante peculiares para pacientes pediátricos e idosos, tais como, a taxa de absorção gastrointestinal ou por outras vias, o volume de distribuição, metabolismo e excreção do fármaco (SCOTT e THOMPSON, 2011).

Diferentemente do disposto acima, a média de idade dos pacientes foi 38,75 anos, sendo a faixa etária mais frequente a compreendida entre 31 a 40 anos (28,3%). Tais resultados podem ser explicados em função do público alvo para as classes terapêuticas relatadas, pois as mesmas são indicadas principalmente para uso em adultos. Uma exceção é Benznidazol, o qual, além da apresentação para uso adulto, passou a ser produzido em formulação direcionada para crianças, desde 2012. (MEY et al., 2011; DNDi, 2012). Achados

semelhantes foram feitos por um estudo britânico, com 513 608 pacientes, no qual reações adversas a medicamentos foram registradas com mais frequência em adultos com 30-59 anos de idade (MARTIN et al 1998, apud ARONSON, 2012, p. 72)

Outro fator de risco para o desenvolvimento de RAM é o sexo (EDWARDS e ARONSON, 2000, SCOTT e THOMPSON, 2011). Os homens possuem maior massa muscular, volume intravascular e água corporal, enquanto que mulheres têm mais gordura corporal. Em consequência, o volume de distribuição dos fármacos lipofílicos é maior em mulheres. Variações na atividade das isoenzimas P3A4 do citocromo P450 relacionadas ao gênero têm sido consideradas para explicar o metabolismo mais rápido de determinados fármacos em mulheres. Outros fatores que predisõem pacientes do sexo feminino ao desenvolvimento de RAM são: comorbidades, diferenças hormonais e medicamentos de uso crônico como anticoncepcionais orais (REIS, 2011). Em contrapartida, neste trabalho o número de notificações para o sexo masculino foi superior (61%) em relação às notificadas para o sexo feminino. Este resultado pode não refletir necessariamente o perfil de sensibilidade dos pacientes, e sim as características dos indivíduos atendidos pelo serviço de Farmacovigilância do LAFEPE. Vale salientar, ainda, que a significância clínica da frequência aumentada de RAM para pacientes do sexo feminino pode variar de um fármaco para outro, carecendo de investigação mais aprofundada para se conhecer sua real magnitude (REIS, 2011).

Ainda em relação aos grupos da população que são suscetíveis ao aparecimento de RAM, merecem destaque aqueles que apresentam comorbidades (ARONSON, 2012). A natureza ou a gravidade de uma doença influencia a farmacodinâmica e os efeitos de uma droga (SCOTT e THOMPSON, 2011). Em um estudo envolvendo 32 RAM, em 104 pacientes hospitalizados, os fatores de susceptibilidade mais comuns foram comorbidades (36%), idade (26%), e as interações medicamentosas (17%) (ARONSON, 2012). Os dados da pesquisa mencionada corroboram com o observado pelo presente trabalho, uma vez que 30% dos pacientes relataram apresentar doenças concomitantes (gráfico 4). Se considerado, apenas, os pacientes que informaram sobre esta variável (50% do total), esse percentual é ainda mais representativo, ou seja, 61% dos casos. As patologias relacionadas aos aparelhos circulatório (36%) e respiratório (29%) foram as mais relatadas nesta pesquisa. Varallo (2010), observou que estas patologias estiveram bastante presentes entre os pacientes internados por suspeita de RAM em um hospital de ensino brasileiro. Este autor constatou que, para a população em estudo, as doenças relacionadas ao aparelho respiratório e circulatório representaram o 3º e

4º sintomas/queixas motivo de internação, sendo responsáveis por, respectivamente, 20,2% e 14,6% das ocorrências.

A utilização de medicamentos concomitantes também é um dos fatores farmacológicos associados a eventos adversos, especialmente quando se trata de inefetividade terapêutica, devido à possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas. De acordo com Meyboom et al. (2000) alguns fármacos podem diminuir a absorção de outro, como também, o uso de álcool, fumo ou hábitos alimentares podem alterar a absorção ou o efeito dos medicamentos. Nesta pesquisa foi observado que, em 50% dos casos recebidos, os usuários estavam fazendo uso de medicamentos concomitantes (gráfico 5). A terapia com múltiplos fármacos é de fato um fator de risco independente para o desenvolvimento de RAM. Um estudo demonstrou que indivíduos que utilizam mais de nove medicamentos foram duas vezes mais propensos a desenvolver RAM. Isto, provavelmente, devido a interações medicamentosas ou a alterações farmacocinéticas (SCOTT e THOMPSON, 2011).

De um modo geral, o uso de medicamentos por indivíduos que se enquadram nos grupos de risco para RAM exige uma cuidadosa monitorização clínica e uma rigorosa avaliação da relação risco x benefício de acordo com a gravidade do quadro. O acompanhamento adequado e o conhecimento das variações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas características do quadro auxiliam na prevenção e controle das RAM (MAGALHÃES e CARVALHO, 2001).

A conduta diante dos eventos adversos foi registrada na maioria dos casos 60,9% (28) (gráfico 8) sendo a intervenção medicamentosa, a medida mais reportada (gráfico 10). Quanto às ações relacionadas ao medicamento suspeito, o percentual de substituições foi superior ao evidenciado para as interrupções (gráfico 10). A literatura descreve que o adequado tratamento das reações adversas a medicamento deve levar em consideração a relação destas com o efeito farmacológico e com a gravidade dos efeitos (MAGALHÃES e CARVALHO, 2001). Conseqüentemente, a intervenção medicamentosa ter sido a prática mais observada, em relação à interrupção e troca do medicamento suspeito, provavelmente se deve ao fato de a maioria das notificações não apresentar desfechos graves, como hospitalização ou intervenção para evitar óbito, portanto, não requerendo, medidas mais enérgicas.

Sendo assim, são inúmeras as maneiras de manejo de uma RAM, a saber: suspensão da administração do medicamento, temporária ou definitivamente; redução da dose; administração de outros medicamentos ou medidas terapêuticas que reduzam ou anulem os efeitos adversos; acelerar a eliminação do medicamento administrando um sequestrante como

as resinas catiônicas, ou um adsorvente como o carvão ativado, aumentando-se a diurese, alterando-se o pH urinário, etc., tratamento dos sinais e sintomas provocados pelo medicamento; submeter o paciente a hemodiálise ou diálise peritoneal; administração de um antagonista específico, quando for o caso; administrar medidas gerais de suporte (corrigir pH sanguíneo, eletrólitos, volume plasmático, etc.) para manter um sinal vital.

Em relação à localização geográfica dos notificadores, majoritariamente de procedência nacional (87%/ n=40), com grande participação da região sudeste (82,5%/ n=33), havendo destaque para o estado de São Paulo, responsável por 50% dos registros para o país (gráfico 6), pode ser justificada, pois este estado foi pioneiro na implantação da farmacovigilância no Brasil, através do Programa Estadual de Redução de Iatrogenias, sob a coordenação do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS-SP), em 1998. Outro marco regulatório para a farmacovigilância deste estado foi a publicação da Portaria CVS nº 10, de 22/11/2000, que tornou compulsória às empresas farmacêuticas sediadas no Estado de São Paulo a notificação de eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos (ANVIA, 2012a). Conseqüentemente, a cultura de notificação mostra-se bem estabelecida nesta unidade federativa.

As notificações internacionais foram oriundas da Argentina e da Bolívia e estiveram relacionadas com os casos de RAM registrados para o Benznidazol. Este medicamento é exportado para todo o mundo (MEY et al., 2011) especialmente para aqueles países endêmicos para a doença de Chagas, sendo o caso dos dois mencionados (DNDI, 2013).

A maioria das notificações recebidas (90%) foi relatada por não profissionais de saúde, ou seja, usuários ou respectivos cuidadores, familiares e responsáveis. Apenas 10% corresponderam às notificações de profissionais. Estes resultados corroboram com a substancial sub-notificação de eventos adversos descrita na literatura (CARLINI; NAPPO, 2003, OMS, 2005a, OMS, 2005b, ARONSON, 2012). Trata-se de um fenômeno comum em todos os países. Até mesmo em centros estabelecidos, a porcentagem de reações graves notificadas pode não ser mais que 10%. Vários dos países que participam há muitos anos do Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS apresentam taxas de notificação muito baixas. Numa revisão sistemática de 37 estudos, utilizando uma grande variedade de métodos de vigilância adotados por doze países, a taxa média de subnotificação foi de 94% (HAZELL e SHAKIR, 2006).

Este registro de efeitos adversos inferior ao comportamento real das reações adversas na população consiste na desvantagem principal do método de notificação espontânea (OPAS,

2011), uma vez que pode retardar a identificação de sinais e causar a subestimação do tamanho de um problema (OMS, 2005b).

Por esta razão, recomenda-se que todos os profissionais da saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros, cirurgiões-dentistas e outros) informem à autoridade competente a ocorrência de reações adversas como parte de sua responsabilidade profissional, mesmo quando houver dúvida quanto à associação precisa entre o evento adverso e a medicação. Originalmente, só se pedia aos médicos que notificassem os eventos adversos, por sua capacidade de identificar por diagnóstico diferencial se os sintomas se deviam a medicamentos ou a doença. No entanto, vários estudos demonstraram que, para detectar uma gama mais ampla de reações adversas, é necessário que todos os agentes da saúde estejam envolvidos. Todos os setores do cuidado da saúde devem participar, a fim de fornecer um quadro representativo da realidade frente às terapias medicamentosas (OPAS, 2011).

Subnotificar é, portanto, uma questão tanto técnica, quanto psicológica. A clareza de critérios para notificar, a adoção de procedimentos simples e boa prática motivacional são aspectos poderosos para abordar o problema (OMS, 2005b)

Por outro lado, o grande número de notificações por parte dos usuários alerta para o fato de que a contribuição de consumidores ao sistema de farmacovigilância não pode ser menosprezada. Os pacientes podem participar ativamente na geração de conhecimento sobre o perfil de segurança dos medicamentos, como notificadores de eventos adversos e importantes co-protagonistas das notificações feitas ao sistema (OPAS, 2011).

Há um interesse crescente no envolvimento dos usuários como notificadores para os programas de farmacovigilância. Os benefícios potenciais da participação dos usuários incluem promoção dos direitos e equidade, reconhecendo que os usuários têm perspectivas únicas e experiências, podendo este envolvimento beneficiar as organizações de saúde (CIOMS, 2005). Este entendimento já vem sendo compartilhado entre as entidades internacionais voltadas para a harmonização de práticas e conceitos em farmacovigilância. O V Working Grupo CIOMS (CIOMS, 2005) considera que a relevância de uma notificação deve estar em função de sua qualidade e não da natureza da sua fonte. Assim, o valor de um relato não reside em quem o fez, mas no cuidado e rigor com que foi preparado, documentado, recebido, registrado, acompanhados, esclarecido, analisado, especialmente em relação a sua causalidade.

Apesar das tentativas do CIOMS, ainda não há harmonização internacional das regras que regem os relatos de consumidores. As associações de consumidores em muitos países incluíram o monitoramento de efeitos adversos aos medicamentos entre suas funções. Embora

reconhecendo a importância do relato dos consumidores/pacientes, o Grupo de Trabalho CIOMS propõe o envolvimento dos profissionais de saúde, no tocante à compreensão, tratamento, gerenciamento de eventos adversos emergentes, e o seu envolvimento no processo de confirmação, sempre que possível (CIOMS, 2001).

Este estudo evidenciou a ocorrência de três grupos farmacoterapêuticos: (1) fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC), subgrupo psicodélicos; (2) antiparasitários, subgrupo antiprotozoários e (3) anti-infecciosos para uso sistêmico, subgrupo antiviral para uso sistêmico. Ao analisar a distribuição dos medicamentos em relação ao tipo de EA identificado, verificou-se que os antiparasitários e os anti-infecciosos para uso sistêmico estiveram exclusivamente implicados nos casos de RAM (gráfico 11). Estes resultados corroboram com um estudo utilizando dados captados pelo Sistema de Farmacovigilância do Ceará, contemplando dados referentes ao seu primeiro ano de experiência, no qual os grupos medicamentosos mais envolvidos foram os anti-infecciosos gerais de uso sistêmico (38,3%) e os medicamentos que atuam no SNC (22,2%) (COELHO et al., 1999). Estes achados também foram evidenciados de forma semelhante aos encontrados em uma pesquisa americana, envolvendo 284 medicamentos que foram alvos de ações decorrentes de farmacovigilância. Neste, as classes de fármacos mais presentes foram: os agentes anti-infecciosos (antibacteriano, antiviral, drogas antiprotozoários, e antifúngicos, vacinas e desinfetantes). Os antipsicóticos estiveram entre os quinze grupos mais referidos (ARONSON, 2012). Um estudo brasileiro tipo coorte realizado durante nove meses na clínica médica de um hospital de ensino de Porto Alegre (RS) identificou que os fármacos referentes ao metabolismo (18,9%), anti-infecciosos (18,1%), sistema nervoso (14,4%) e gastrointestinal (13,9%) estavam frequentemente relacionados com o aparecimento de efeitos adversos na internação (CAMARGO, 2005), também confirmado o que foi encontrado nesta pesquisa.

Há relatos na literatura, que os medicamentos que atuam no sistema nervoso representam uma grande parte daqueles utilizados pela população brasileira e estão envolvidos na ocorrência de várias reações adversas (FONTELES et al., 2009). Segundo relatado por Carlini e Nappo (2003), das 552,6 milhões de prescrições feitas, 74,9 milhões (13,6%) dos fármacos prescritos correspondiam aos medicamentos psicoativos. Esses autores demonstraram que os fármacos antidepressivos, neurolépticos e antiepilépticos estavam envolvidos nos principais registros de suspeitas de reações adversas, causando, na sua maioria, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, risco de vida, invalidez temporária dos pacientes e mortes. De forma, análoga, no presente trabalho, observou-se

expressiva representação para os fármacos que atuam no SNC, subgrupo psicodélicos, em comparação com os demais grupos de medicamentos identificados (tabela 4). Em um estudo que retrata a contribuição da América Latina para a farmacovigilância, fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC) ocupam o segundo lugar no ranking de medicamentos envolvidos em estudos de farmacovigilância (FONTELES et al., 2009). Em outro trabalho, utilizando dados coletados em um hospital brasileiro de médio porte, correspondentes a três anos de registros, constatou-se que 41,7% dos medicamentos notificados correspondiam à referida classe terapêutica (PEREIRA et al., 2012).

O Benznidazol, em particular, foi o medicamento mais registrado nos casos graves de reação adversa, estando de acordo com o já descrito para este fármaco, em que as RAM são bastante frequentes, ocorrendo geralmente em 25 a 30% dos pacientes, podendo chegar a >60% com esquemas terapêuticos prolongados. As reações adversas mais observadas são dermatopatias por hipersensibilidade, não dose dependente, aparecendo geralmente por volta do 9º dia de tratamento, e manifestando-se sob forma de eritema polimorfo não bolhoso, pruriginoso, seguindo-se de descamação (BULA LAFEPE BENZNIDAZOL®). Em uma revisão sistemática com meta-análise, verificou-se que, de 1% a 18% (média de 10%) dos pacientes descontinuam o tratamento devido à toxicidade deste fármaco, principalmente relacionada a reações cutâneas e distúrbios gastrointestinais (PEREZ-MOLINA et al., 2009). Em estudo descritivo prospectivo envolvendo 32 pacientes chagásicos crônicos tratados com Benznidazol entre janeiro de 2005 e abril de 2006, no Estado do Ceará, as reações adversas foram relatadas em 28 (87,5%) pacientes tratados, tendo sido as mais presentes: prurido (50%), formigamento (43,8%), fraqueza muscular (37,5%) e rash cutânea (31,3%) (PONTES et al., 2010).

É descrito na literatura que os antirretrovirais (ARVs) estão associados a problemas de segurança significativos, incluindo reações adversas graves, com efeitos a curto e longo prazo. Os principais eventos ligados ao uso de medicamentos antirretrovirais incluem: distribuição alterada da gordura corporal (lipodistrofia), anemia e neutropenia, reações de hipersensibilidade, distúrbios hepáticos, pancreatite aguda, estrutura óssea alterada (osteopenia e osteoporose), lesão muscular e acidose láctica (OMS, 2009). Logo, eram esperados os relatos de RAM em relação ao Tenofovir, observados neste estudo. Contudo, um dos principais objetivos de um estudo de farmacovigilância é identificar e compreender eventos adversos, com o intuito de prevenir ou evitar a sua ocorrência. Portanto, o monitoramento da terapia com ARVs nestas populações é de extrema importância.

Em contrapartida, os antipsicóticos (com destaque para olanzapina e quetiapina), apesar de apresentarem considerável número de registros relacionados a RAM, discutidos acima, estiveram majoritariamente relacionados com as suspeitas de inefetividade terapêutica (gráfico 11).

Os antipsicóticos, como sugerido pelo próprio nome da classe, são indicados para tratamento de psicoses, as quais englobam esquizofrenia e síndromes relacionadas. São classificados em típicos e atípicos. Os de segunda geração ou antipsicóticos "típicos", tais como clorpromazina e haloperidol são eficazes na redução os sintomas positivos da esquizofrenia, mas os sintomas negativos são relativamente resistentes ao tratamento. Além disso, estes tratamentos estão associados a efeitos adversos que muitas vezes podem comprometer a adesão à medicação (LOPES, 2010b). Com o intuito de diminuir estes eventos indesejáveis, foram introduzidos os antipsicóticos de primeira geração, tais como a clozapina, olanzapina e a quetiapina (MANITet al., 2013).

A esquizofrenia é uma doença mental grave, crônica e reincidivante, com uma prevalência mundial de cerca de um por cento. É caracterizada por sintomas "positivos", como alucinações e delírios e "negativo" sintomas como dormência emocional e retirada. A doença crônica caracteriza-se pela recorrência de surtos (em 75% dos indivíduos acometidos), em intervalos com variedade de períodos de tempo. No tratamento prolongado, a falta de adesão compromete os resultados terapêuticos (BRASIL, 2002)

Cerca de um terço dos pacientes com esquizofrenia é resistente ao tratamento convencional, especialmente aqueles que apresentam sintomas negativos, sendo este quadro conhecido como esquizofrenia refratária. Nestes casos, a clozapina é considerada o fármaco de escolha, demonstrando superioridade aos demais, apesar de estar relacionada com importantes efeitos adversos, tais como o risco de agranulocitose. (ADIB et al., 2013). Desse modo, fica justificado o fato de que, neste estudo, este medicamento esteve apenas relacionado com casos de RAM, não havendo notificações de falhas terapêuticas relacionadas ao mesmo.

Em suma, a esquizofrenia não é somente um dos mais intrigantes distúrbios psiquiátricos, mas provavelmente o mais complicado de ser compreendido. Isso se deve a numerosa gama de sintomas desencadeados, a sobreposição deles com aqueles de outras desordens psiquiátricas, a sua característica multifatorial molecular e ambiental e ao fato de que a validação de modelos pré-clínicos é bastante controversa (SOUZA; OLIVEIRA, 2013). Diante do já exposto, especialmente referente à natureza complexa e reincidivante da doença, acredita-se que os relatos de inefetividade terapêutica identificados, neste estudo, para a Quetiapina e Olanzapina sejam motivados pelo próprio quadro clínico dos pacientes, o qual os

leva (ou seus responsáveis) a suspeitar primariamente da efetividade da terapia em uso, relacionando-a, muitas vezes, a falta de qualidade dos medicamentos utilizados. Desta forma, este trabalho teve como um dos seus principais focos, compreender melhor os reais determinantes das suspeitas de falhas terapêuticas relatadas nesta pesquisa, conforme será discutido adiante.

Considerando a classificação de EA quanto ao tipo descrito pela RDC ANVISA 04 de 2009, duas classes foram majoritárias: suspeitas de reações adversas a medicamento e suspeita de inefetividade terapêutica.

A ocorrência de RAM em ambiente hospitalar é bem estabelecida. Dados nacionais, decorrentes de um estudo de prevalência de internações hospitalares por RAM, realizado em hospital universitário, revelaram uma prevalência de 46,4% (115) para este tipo de evento (VARALLO et al., 2010). Embora o presente estudo tenha analisado dados provenientes de uma indústria farmacêutica, o percentual de RAM encontrado por Varollo et al. (2010) corrobora com o observado por esta pesquisa, uma vez que os casos de RAM representaram 50% das ocorrências.

Valores menos expressivos, contudo de grande significância, resultantes de uma meta-análise de 39 estudos prospectivos de reação adversa em pacientes hospitalizados nos EUA, sugerem que 106.000 mortes ocorreram por RAM em 1994, representando 4,6% das mortes por todas as causas. Os autores constataram também que 6000 admissões, de um total de 124.000 pacientes, estavam relacionadas com RAM, representando um percentual de 4,9 % (Lazarou, et al, 1998). Há que se considerar que são vários os motivos relacionados a uma admissão hospitalar, sendo a identificação de RAM um dos diagnósticos diferenciais. Já no caso de um serviço de notificação espontânea de um laboratório farmacêutico, o motivo primordial que leva os clientes a entrarem em contato com o serviço é a suspeita de ocorrência de um evento adverso. Portanto, as RAM identificadas nesta pesquisa foram extraídas de um universo de notificações que mencionava a ocorrência de um dano frente ao uso do medicamento, cabendo ao pesquisador analisar, em termos de probabilidade, se este dano foi ou não consequência do uso do medicamento suspeito. Isto foi verificado através da análise de causalidade.

Em relação à magnitude dos desfechos dos eventos adversos, como já esperado, o gráfico 12 revelou que o percentual de eventos adversos caracterizados como graves (15%) foi expressivamente inferior aos classificados como não graves.

Algumas reações adversas, especialmente as graves, não são facilmente detectadas nos estudos clínicos, devido às limitações destes em relação ao número de indivíduos, aos critérios de inclusão dos mesmos, ao período de acompanhamento (MONTASTRUC et al., 2006) . Os EA graves, normalmente, ocorrem numa frequência muito baixa e em pacientes com características pessoais que não foram recrutadas para o ensaio clínico; sendo assim, reações raras podem apenas ser detectadas na fase de pós-comercialização (OMS, 2005a), como verificado neste trabalho.

O sucesso da vigilância pós-comercialização é limitada pelo baixo número de relatórios recebidos. É, geralmente, aceito que menos de 10% de todas as reações adversas medicamentosas graves sejam espontaneamente relatadas (SCOTT e THOMPSON, 2011). Portanto, o percentual obtido de 15% pode apontar, também, para uma sutil tendência à superação da cultura de subnotificação em relação a RAM graves.

Seguindo a tendência internacional de verificar a relevância clínica dos achados em farmacovigilância, os eventos adversos graves foram investigados de forma mais detalhada. Evidenciou-se, portanto, que estes foram mais evidentes em pacientes do sexo feminino (71,4%), adultos, com idade média de 31,1 anos, situados na faixa etária de 30-41(37,5%) anos. Quanto às doenças concomitantes, apenas 25% declarou apresentar (considerando os 57,1% dos casos que informaram). Em 71,4% dos casos foi adotada alguma conduta, sendo predominante a substituição aliada à intervenção medicamentosa. Estas notificações foram reportadas, em sua maioria (57,1%), por profissionais procedentes de outros países (Argentina e Bolívia). Considerando as de origem nacional (42,9%), todas foram relatadas por notificadores localizados na região sudeste.

Estes relatos estavam relacionados a dois grupos farmacoterapêuticos, os antiparasitários (57%) e fármacos que atuam no SNC (43%), sendo que, o Benznidazol (único representante do grupo antiparasitário) foi o fármaco mais implicado nestes eventos (57%). A categoria de causalidade mais evidenciada foi a provável (42,8%) e as RAM foram os EA predominantes (85,7%).

Os resultados dos parâmetros avaliados acima, em sua maioria, foram semelhantes aos apresentados para o conjunto dos eventos, cabendo os mesmos esclarecimentos. Contudo, algumas exceções importantes foram verificadas, tais como: o sexo, que não correspondeu ao descrito na literatura (EDWARDS e ARONSON, 2000, SCOTT e THOMPSON, 2011), o elevado percentual de adoção de condutas, coerente com a magnitude dos desfechos

(hospitalização ou prolongamento da mesma), os profissionais não foram os principais notificadores, o que teve impacto determinante sobre a categoria de causalidade, havendo predominância para “provável associação com o uso do fármaco”, ao invés de “possível”. Expressivamente as RAM foram os EA com maior representação nos casos graves, corroborando com o risco, já relatado, associado a este tipo de evento (DAVIES et al., 2010).

Em relação ao resultado da análise caso a caso da relação de causa-efeito entre a administração de um medicamento e o surgimento de uma reação adversa, utilizando-se o algoritmo de Naranjo et al. (1981) observou-se que a categoria “possível” foi predominante, representando 65% (15) dos relatos. A causalidade “provável” ocorreu em 22% (5), enquanto que, a categoria “duvidosa” ocorreu em 13% (3) dos casos. Nenhum reporte foi caracterizado como causalidade “definida” (gráfico 12).

O predomínio da causalidade possível encontra-se descrito em outros estudos, tais como os desenvolvidos por Pereira, et al., (2012) e Carlin e Nappo (2003). Varallo et al. (2010), utilizando o mesmo algoritmo, visando estudar as RAM como causa de internação hospitalar, obteve os seguintes valores: 3,4% definidas, 30,3% prováveis e 66,3% possíveis, não evidenciando a categoria duvidosa (n=248). Camargo et al. (2006) ao utilizar a mesma ferramenta, obtiveram as seguintes proporções: definida (2,2%); provável (33,9%); possível (62,5%).

RAM possível é o evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração do medicamento, mas que também pode ser explicado pela doença de base ou pela exposição a outros medicamentos ou substâncias. A informação a respeito da suspensão do medicamento pode faltar ou não estar clara.

Há que se considerar que um importante fator de confundimento nesta análise, que são os sinais e sintomas das doenças de base (motivo da prescrição). Considerando as classes terapêuticas identificadas, espere-as predomínio de transtornos mentais e comportamentais, com destaque para as psicoses, incluindo a esquizofrenia e as síndromes relacionadas, já discutidas.

Portanto, estes resultados estão de acordo com o esperado, considerando o disposto acima e relacionando com o perfil do notificador. Estes sendo predominantemente, não profissionais de saúde, dificulta sobremaneira a mensuração de parâmetros importantes para a análise de causalidade, tais como a constatação de uma evidência objetiva da ocorrência do

evento, a avaliação do efeito de retirada e reintrodução do medicamento, descrição da história clínica dos pacientes, a fim de avaliar o estágio da doença de base. Outro fator com implicância na completude dos dados é a maior dificuldade em obter e complementar informações necessárias à compreensão do caso, em comparação com pacientes hospitalares.

Sabe-se, no entanto, que nenhum algoritmo de causalidade desenvolvido é capaz de determinar, com certeza, que determinado evento realmente é uma RAM. A vantagem em utilizá-los está na padronização dos métodos em analisar os efeitos adversos, pois são instrumentos estruturados especificamente para identificação de RAM, devendo, teoricamente, fazer uma decisão mais objetiva da causalidade (HUTCHINSON, 1989, AGBABIAKA, 2008). Contudo, os resultados deste estudo podem refletir uma necessidade de adequar as ferramentas de análise de RAM, atualmente disponíveis, aos casos reportados por pacientes, dada a particularidade do relator, de forma em que fatores como os acima mencionados não sejam tão determinantes para se realizar um diagnóstico de RAM.

Em relação à análise de ocorrência de suspeita de RAM com foco na sua descrição na bula do medicamento suspeito, os resultados demonstrados no gráfico 13 evidenciaram que reações adversas descritas (esperadas) foram substancialmente mais encontradas (87%) que as não descritas (não esperadas).

Uma das contribuições mais valiosas das comunicações voluntárias é de auxiliar na geração de novas informações sobre a segurança dos medicamentos, até então desconhecidas ou pouco descritas na literatura. O que foi comprovado por este trabalho ao identificar a ocorrência de 09 RAM não previstas na bula dos produtos em estudo.

É de especial interesse para a farmacovigilância a identificação de novas reações adversas. Estas, a depender de sua relevância e da qualidade dos dados, podem consistir em um sinal de alerta (OPAS, 2011). Segundo a OMS (2005a), sinal é a informação notificada sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada previamente, de forma incompleta. Portanto, os achados deste trabalho, especialmente em relação à previsibilidade, representam uma importante contribuição ao conhecimento das questões de segurança dos produtos notificados, pois além da identificação das 09 RAM não descritas, constatou-se que, dentre elas, duas eram graves, ambas relacionadas ao Benznidazol, necrólise epidérmica tóxica e síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Estas reações adversas não constam na bula nem na literatura consultada, base de dados MICROMEDEX®.

Estes dados apontaram para a necessidade do desenvolvimento de ações de farmacovigilância, por parte do laboratório farmacêutico implicado no estudo, com o intuito de analisar e gerenciar os riscos identificados por este trabalho. Conseqüentemente, estas evidências levaram o LAFEPE, inicialmente, a revisar os dados sobre segurança deste produto, com o intuito de elaborar um plano de farmacovigilância dedicado ao mesmo. Revisões na bula podem ser demandadas em decorrência destas ações voltadas ao gerenciamento de risco.

Sendo o Benznidazol o fármaco de escolha para o tratamento da doença de Chagas e, único disponível no Brasil e, juntamente com o Nifurtimox, os únicos tratamentos utilizados no mundo (BRASIL, 2005), estes resultados ganham maior relevância, reforçando a necessidade de se buscar estratégias que favoreçam o seu uso mais seguro, por parte das instituições e profissionais envolvidos no tratamento desta doença. A terapia com o Benznidazol requer, portanto, por parte dos profissionais assistentes do paciente, um acompanhamento rigoroso das reações adversas.

Quanto ao percentual de casos de inefetividade terapêutica (43,5%), embora seja escassa a literatura relacionada a este tipo de evento, foram encontrados alguns estudos cujos resultados foram comparáveis aos encontrados nesta investigação. Em uma pesquisa para verificar a relação entre o uso de medicamentos e admissões hospitalares, nas áreas de medicina interna e cuidados intensivos, os problemas relacionados a medicamentos representaram 16% das internações, das quais mais da metade (55%) referiram-se a falhas terapêuticas (NELSON, 1996). Em estudo realizado por Franceschi, et al., 2004, envolvendo 607 pacientes, com o intuito de estimar a frequência de falhas terapêuticas em departamento de emergência de um Hospital Universitário Italiano, evidenciou-se que 33,33% dos eventos adversos estavam relacionados com inefetividade terapêutica. Andrezza et al. (2011) observaram que 30.9 % dos casos de problemas relacionados a medicamentos identificados em um hospital universitário no sul do Brasil correspondiam a inefetividade, tendo como causa principal dosagem inadequada.

Com o objetivo de melhor elucidar os fatores relacionados às suspeitas de inefetividade terapêutica relatadas nesta pesquisa, como já mencionado, realizou-se um estudo de validação de uma metodologia, recém-publicada, por um grupo de especialistas internacionais nesta área, direcionada para análise destes casos.

O estudo de concordância foi avaliado por meio da porcentagem de concordância e do cálculo dos coeficientes kappa inter e intraobservador. A concordância global para os

diferentes examinadores foi igual a 0,90, ou seja, este valor representa a relação entre as conclusões concordantes entre os mesmos e o total de notificações analisadas. Entretanto, este dado percentual pode mostrar um valor irrealmente otimista devido à possibilidade de algum nível de concordância se dar ao acaso. Por conseguinte, foi calculado o coeficiente kappa, uma vez que o mesmo tem a capacidade de remover da concordância percentual aquelas concordâncias que provavelmente foram devidas ao acaso, trazendo uma distribuição mais global das condições dentro dos indivíduos examinados.

O valor do kappa interobservador foi igual a 0,875, considerado “praticamente perfeito” e “excelente” segundo interpretação de Landis e Koch (1997) e Fleiss (2003), respectivamente. Os valores do kappa intraobservador foram “praticamente perfeitos” e “excelentes” para os examinadores 1, 3 e 4 e “moderado” para o examinador 2, segundo ambas as mesmas classificações anteriormente citadas, mostrando a confiabilidade do método frente a diferentes analistas.

Os resultados alcançados demonstram que os parâmetros avaliados (percentual de concordância e dos coeficientes kappa inter e intraobservador) estiveram dentro do esperado para este tipo de análise. O método mostrou-se confiável e reproduzível. Consequentemente, pode-se concluir que o algoritmo é um modelo plenamente aplicável para identificação, análise e entendimento das notificações de inefetividade terapêutica. Por meio de sua aplicação, foi possível analisar as 20 notificações desta natureza e estabelecer diferentes categorias de causalidade, de maneira válida e confiável. Desta forma, pode-se afirmar que o algoritmo foi validado, logo, esta ferramenta pode ser adequadamente adotada no serviço de farmacovigilância do LAFEPE.

González et al. (2013), ao validar o algoritmo de inefetividade terapêutica, utilizaram 50 notificações, nas quais 55% dos medicamentos suspeitos envolviam drogas que atuavam no sistema nervoso, dentre elas, os antipsicóticos. Por conseguinte, os resultados obtidos são semelhantes aos descritos na literatura científica.

Segundo afirma Gagne e Bykov (2013), o algoritmo González apresenta como limitação o fato de que algumas informações requeridas para associar qualidade de produção como causas de falha terapêutica não estarão disponíveis a partir de notificações espontâneas ou outras fontes. Os autores alegam que a questão 9 do algoritmo (Há alguma deficiência nas condições de armazenamento do medicamento?) raramente será afirmativa mesmo quando tais deficiências existirem, pois o notificador não saberá quais as condições de temperatura,

umidade e luminosidade foram mantidos os medicamentos pelo fabricante. Contudo, para fins deste estudo, esta evidência não significou uma limitação, uma vez que o estudo foi desenvolvido em uma indústria farmacêutica, cujas questões de armazenamento, logística e qualidade são rigorosamente monitoradas através do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, conforme preconiza a RDC ANVISA 17 de 2010; e ainda foi possível consultar o documento de Revisão Periódica de Produto (RPP) de cada medicamento suspeito, assegurando a robustez do processo produtivo, bem como as demandas do SAC relacionadas a estes medicamentos. Por conseguinte, as questões relacionadas à qualidade dos produtos eram bem conhecidas.

Meyboom et al. (2000), membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, ressalta a importância da notificação de casos de inefetividade terapêutica, no intuito de se verificar seus determinantes. Compartilhando deste entendimento este estudo analisou os fatores relacionados as 20 notificações de inefetividade terapêutica identificadas, através da aplicação de metodologia previamente validada. Deste modo, foi possível conferir a estes eventos uma categoria de causalidade. Os resultados obtidos evidenciaram que 95% das notificações foram atribuídas a possível associação com resposta idiossincrásica ou outras razões não estabelecidas e 5% a possível notificação induzida por interesse comercial. Não foram evidenciadas as categorias: possível associação com o uso incorreto da droga, possível associação com problemas biofarmacêuticos (qualidade) e informações insuficientes para análise.

Enquanto que eficácia refere-se à capacidade de um medicamento produzir os efeitos benéficos pretendidos em um indivíduo de uma determinada população, em condições ideais de uso, tais como as planejadas em um estudo clínico, a efetividade diz respeito a resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições reais de uso, em uma população (ANVISA, 2014a). Logo, são vários fatores que estão implicados no nível de resposta dos pacientes aos medicamentos utilizados no cotidiano. Meyboom et al. (2000) descreve os seguintes: uso indevido do medicamento, resistência, desvios de qualidade dos medicamentos, interações, tolerância e taquifilaxia. Portanto, a resposta terapêutica a um fármaco pode variar de um paciente para outro. Características genéticas, etnia, idade, sexo, peso corporal, estado nutricional, situações fisiológicas especiais (gravidez e lactação) ou patológicas, condições emocionais e adesão ao tratamento igualmente são fatores determinantes na ocorrência de resposta terapêutica diminuída (CAPUCHO, 2011).

Estas diferenças entre indivíduos relativas às respostas terapêuticas aos fármacos, geralmente estão associadas às reações idiossincrásicas (CAPUCHO, 2011), como foi ratificado por este trabalho, em que, através da aplicação do algoritmo de González et al. (2013), a categoria de causalidade “possível associação com resposta idiossincrásica ou outras razões não estabelecidas” foi notadamente predominante.

Idiossincrasia é definida como uma sensibilidade peculiar a um determinado produto, motivada pela estrutura singular de algum sistema enzimático, resultando em alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Em geral, considera-se que as respostas idiossincrásicas se devem ao polimorfismo genético (ARONSON, 2012)

Meyboom et al. (2000), membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, ressalta a importância da notificação de casos de inefetividade terapêutica, no intuito de se verificar seus determinantes.

Conforme afirma González et al. (2013), o algoritmo proposto é um guia para examinadores considerarem ou descartarem diferentes causas de IT antes de atribuírem a suspeita de inefetividade a problemas de qualidade dos medicamentos, uma vez que muitos centros de farmacovigilância, principalmente aqueles de países com poucos recursos econômicos e forte competição comercial entre produtos genéricos e de referência, tendem a relacionar, primariamente, aos problemas de qualidade a causa da inefetividade.

Gagne e Bykov (2013) complementam que as pessoas em alguns países em desenvolvimento têm percepções negativas sobre medicamentos produzidos internamente. Segundo os próprios autores, esses usuários podem ser mais propensos a relatar falhas idiossincrásicas no tratamento, como sendo problemas de qualidade dos medicamentos obtidos a partir de fabricantes locais.

O contexto dos dados captados por este estudo é semelhante ao descrito acima e ao mencionado pelos autores do algoritmo em relação aos demais países da América Latina. A maioria dos relatos atribuiu, primariamente, à qualidade dos medicamentos a possível falha terapêutica. Isto, respaldados na justificativa de que a substituição do medicamento de referência pelo seu respectivo genérico estaria resultando na ausência ou diminuição dos efeitos esperados. Contudo, esta visão pôde ser desmistificada, uma vez que a imputação de causalidade da inefetividade a possível problema biofarmacêutico (qualidade) não foi evidenciada no presente trabalho, sendo a menos prevalente, no estudo realizado por González et al. (2013).

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos permitem concluir que:

A população em estudo foi majoritariamente do sexo masculino, adultos, com idade média 38,75 anos, correspondente à faixa etária de 31 a 40 anos. A maioria dos pacientes apresentou doenças concomitantes, havendo predomínio para as manifestações dos sistemas circulatório e respiratório. Metade dos pacientes relatou fazer uso de medicamentos concomitantes. A maioria relatou a adoção de conduta frente ao evento adverso, sendo a medida mais comum a intervenção medicamentosa. Os notificadores foram, em sua maioria, não profissionais de saúde, principalmente do estado de São Paulo.

A análise dos eventos adversos revelou que estes estiveram expressivamente relacionados aos fármacos que atuam no SNC, seguido dos antiparasitários e anti-infecciosos para uso sistêmico. As categorias de eventos adversos mais representativas, de acordo com classes da RDC ANVISA 04/2009, foram as suspeitas de RAM e as suspeitas de inefetividade terapêutica. Os antiparasitários e os anti-infecciosos para uso sistêmico estiveram apenas implicados nos casos de Reação Adversa a Medicamento, enquanto que os antipsicóticos estiveram mais relacionados com as suspeitas de inefetividade terapêutica.

O percentual de eventos adversos caracterizados como não graves foi consideravelmente superior aos classificados como graves. Estes foram mais evidentes em pacientes do sexo feminino (71,4%), adultos, com idade média de 31,1 anos, situados na faixa etária de 30-41(37,5%) anos, cuja ocorrência de doenças concomitantes foi pouco expressiva. Na maioria dos casos adotou-se a substituição do medicamento suspeito. Estas notificações foram reportadas, predominantemente, por notificadores procedentes da Argentina e Bolívia. Houve, na mesma proporção, relatos profissionais de saúde e de pacientes ou seus responsáveis. As RAM foram os EA predominantes e o Benznidazol foi fármaco mais implicado nestes eventos. A categoria de causalidade mais evidenciada foi a provável. (Verificar se esta informação é relevante)

Quanto à análise das RAM, foram predominantes: a categoria causalidade possível e as reações adversas descritas (esperadas). Dentre as RAM não descritas, foram identificadas duas graves: necrólise epidérmica tóxica e síndrome da resposta inflamatória sistêmica, ambas relacionadas ao Benznidazol.

O algoritmo de González e cols. (2013) foi considerado validado para análise de notificações de suspeita de inefetividade terapêutica, através do cálculo do percentual de concordância e dos coeficientes kappa inter e intraobservador, mostrando-se um método confiável e reprodutível para o fim pretendido.

A aplicação do algoritmo de González e cols. (2013) às notificações de suspeita de inefetividade terapêutica resultou em duas categorias de causalidade: “possíveis respostas idiossincrásicas ou outras razões não estabelecidas” (grande maioria) e “possíveis notificações induzidas por interesses comerciais”.

Finalmente, conclui-se que a identificação e estudo sistemático de eventos adversos, tal como realizado neste trabalho, colaboram para o conhecimento e compressão dos eventos adversos notificados no âmbito de uma indústria farmacêutica, oferecendo subsídios que possibilitem determinar, através da relação risco-benefício, o perfil de segurança dos medicamentos. Contribuindo, deste modo, para o aperfeiçoamento da prática clínica, a redução de riscos, a prevenção de novas ocorrências e a disponibilização de tratamentos mais seguros e efetivos.

REFERÊNCIAS

ADIB, et al. CLOZAPINE VERSUS TYPICAL NEUROLEPTIC MEDICATION FOR SCHIZOPHRENIA. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 11, 2013. DOI: 10.1002/14651858.C D000059.pub1.

AGBABIKA, T.B.; SAVOVIC J, E.E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. **DrugSaf**, v. 31, n. 1, p. 21-37, 2008.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil. **Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância**, 2008. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GRFV.pdf?MOD=AJPERES > Acesso em: 15/01/2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil. Farmacovigilância da ANVISA lança seu primeiro boletim. **Boletim de Farmacovigilância**, n.1, p.1-5, 2012a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil.. RDC nº 04/2009: Um panorama da legislação brasileira de farmacovigilância. **Boletim de Farmacovigilância**, n.2, p.1-11, 2012b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil. Gerência de Inspeção e Certificação de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED). **Guia sobre Revisão Periódica de Produtos**. Brasília, junho de 2012c.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil **Glossário eletrônico**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Glossario>>. Acesso em: 20/01/2014a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil **Histórico da Farmacovigilância no Brasil** – Gerência Geral de Farmacovigilância - Unidade de Farmacovigilância – Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6f019580474595749d5add3fbc4c6735/farmaco_brasil.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 15/01/2014b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos+-+Uso/Rede+Sentinela/Assunto+de+Interesse/Historico>>. Acesso em: 10/01/2014c.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil. **Projeto Farmácias Notificadoras**. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+Comercializacao++>
. Acesso em 14/01/2014d.

ANDREAZZA, R.S. et al. Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. **GacSanit**, v. 25, n. 6, p. 501–506, 2011.

ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: history, terminology, classification, causality, frequency, preventability. In: TALBOT, J. & ARONSON, J.K. Stephens'. **Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice**. 6 ed. UK: Wiley-Blackwell, 2012.

ARONSON, J.K.; FERNER, R.E. Clarification of Terminology in Drug Safety. **DrugSaf**, v. 28, n. 10, p. 851-870, 2005.

ARRAIS, P.S.D. Farmacovigilância: até que enfim no Brasil. **Saúde em Debate**, Londrina, n. 49/50, p. 80-82, 1996.

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

ARRAIS, P.S.D.; FONTELES, M.M.F.; COELHO, H.L.L. Farmacovigilância hospitalar. In: NETO, J.F.M. **Farmácia hospitalar e suas interfaces com a saúde**. Rx editora, 2005. cap. 18, p. 273-300.

BALBINO, E.E.; DIAS, M.F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 20, n. 6, p. 992-1000, 2010.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n°. 466, de 12 de dezembro de 2012. *Sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos*. **Diário Oficial da União** 13 jun, Seção 1, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n° 4, de 10 de fevereiro de 2009. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução normativa n° 14, de 27 de outubro de 2009**. Aprova os guias de Farmacovigilância para execução da RDC n° 4, de 10.02.2009. Brasília, 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n° 2, de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias de saúde em estabelecimentos de saúde. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília: 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n° 17, de 16 de abril de 2010. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS nº 846, de 31 de outubro de 2002.** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Esquizofrenia Refratária. Risperidona, Clozapina, Quetiapina, ziprasidona e Olanzapina.

BRASIL. Ministério da Saúde. Projeto SB2000: condições de saúde bucal da população brasileira no ano 2000: **Manual de calibração de examinadores.** Secretaria Políticas de Saúde, Brasília, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. **Consenso Brasileiro em Doença de Chagas.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Suplemento III, v. 38, 2005.

CAMARGO, A. L. **Reações adversas a medicamentos: uma coorte em hospital universitário.** (Dissertação). Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, 2005.

CAPUCHO, H.C, CARVALHO S.D., CASSIANE S.H.B. A farmacovigilância e sua relação com a segurança do paciente. In: **Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente.** São Caetano do Sul: Yendis Editora, 2011a. Cap. 1.

CAPUCHO, H.C. Farmacovigilância hospitalar: processos investigativos em farmacovigilância. **Pharmacia Brasileira** [encarte], 2008.

CAPUCHO, H.C.; CARVALHO S.D.; CASSIANE S.H.B. Inefetividade terapêutica de medicamentos. In: **Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente.** Yendis editora, 2011. cap.2, p.11-26.

CARLINI, E. L. A., NAPPO S. A. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. **Rev Bras Psiquiatr.** 2003;25(4):200-5

CENTRO COLABORADOR DA OMS PARA A CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇAS EM PORTUGUÊS (CBCD) - **CBCD. CID 10.** Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>. Acesso em 16/01/2014.

CERDA L., J.; DEL P., L.V. Evaluación de La concordância interobservador em investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. **Rev Chil Pediatr.**, v.79, n.1, p. 54-58, 2008.

CHAMBELA, M. C.; SILVA, G. M .S. História da Farmacovigilância no Brasil. In: CAPUCHO, H. C. C.; CARVALHO, F. D.; CASSIANI, S.H.B. **Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente.** Yendis editor, 2012. cap.2, p.11-26.

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

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS). **Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V.** Geneva, 2001.

DAVIES et al. Interpreting adverse drug reaction (ADR) reports as hospital patient safety incidents. **British Journal of Clinical Pharmacology**. v.70:1, p. 102–108, 2010.

DIAS, M.F. Farmacovigilância: um elo entre governo, indústria farmacêutica e cidadão. **Revista Fármacos e Medicamentos**, São Paulo. p. 48-52, 2005.

DIAS, M.F. Gerenciamento de risco: interface entre serviços de saúde, indústria e ANVISA. In: I ENCONTRO DE HOSPITAL SENTINELA DO COMPLEXO HC/CAISM – UNICAMP. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2011.

DNDi - Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas. Plataforma de Investigación Clínica em enfermidad de Chagas. Rio de Janeiro: **DNDi informativo**, n. 2, set., 2012. Disponível em: <<http://www.dndial.org/images/stories/pdf/NewsletterChagasPortuguesV2.pdf>>. Acesso em: 12 fev. 2014.

DNDi - Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas. Plataforma de Investigación Clínica em enfermidad de Chagas. Rio de Janeiro: **DNDi informativo**, n. 3, abr., 2013. Disponível em: <http://www.dndial.org/images/stories/pdf/Newsletter_3_ESP.pdf>. Acesso: 12 fev. 2014.

EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **The Lancet**, v. 356, n. 9237, p.1255-1259, 2000.

European Patients' Forum (EPF). The new EU pharmacovigilance legislation: Directive 2010/84/EU and Regulation No. 1235/2010. **Guidance for Patient Organisations**, 2012.

FIGUEIREDO, P.M. et al. Reações Adversas a Medicamentos. **Revista Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, v. 34, n. 6, maio/junho. 2005.

FIGUERAS, A. et al. Therapeutic ineffectiveness: heads or tails? **Drug Saf**, v. 25, n. 7, p. 485-487, 2002.

FLEISS, J. L.; Levin, B.; Paik, M.C. Statistical Methods for Rates and Proportions. **New York: John Wiley & Sons**, 3rd ed., 2003

FONTELES, M.M.F. et al. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. **Rev PsiqClín**, v. 36, n. 4, p. 137-44, 2009.

FRANCESCHI, A. et al. Drug therapeutic failures in emergency department patients. A university hospital experience. **Pharmacol Res**, v. 49, n. 1, p. 85-91, 2003.

GAGNE, J.J.; BYKOV, K. On analyzing therapeutic ineffectiveness reports. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v.22, n.2, p.207-208, 2013.

GONZÁLEZ, C.P.V. et al. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports – proposal and pilot analysis. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 22, n. 2, p. 199-206, 2013.

HAZELL L, SHAKIR SAW. Under-reporting of adverse drug reactions. A systematic review. **Drug Saf** 2006; 29(5): 385–96.

HUTCHINSON, T.A. ; LANE, D.A. Assessing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. **JClinEpidemiol**, v.42, n.1, p.5-16, 1989.

LAFEPE BENZNIDAZOL: comprimido. Responsável técnico: Leduar Guedes de Lima. Recife: Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A – LAFEPE. Bula de remédio, 2011.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, p. 159-174, 1977.

LAPORTE, J.R.; CARNÉ, X. Metodología epidemiológica básica en Farmacovigilancia. In: LAPORTE, J.R. & TOGNONI, G. **Princípios de epidemiologia del medicamento**. 2 ed. Masson-Salvat, 1993. cap. 6, p.111-130.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. Incidence of RAMs in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. **Journal of the American Medical Association**, p. 1200-1205, 1998.

LOPES. L. C. (Org.). BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.** – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010a.

LOPES. L. C. (Org.). BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.** – 2. ed. – Cap. 13. Fármacos que atual no Sistema Nervoso Central. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b.

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**. São Paulo: Atheneu, 2006. cap. 7.

MANIT S. et al. QUETIAPINE FOR SCHIZOPHRENIA. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 11, 2013. DOI: 10.1002/14651858.C D000967.pub3.

MARIN, N. et al. (Org.) Assistência Farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

MARODIN, G.; GOLDIM, J.R. Confusões e ambiguidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. **RevEscEnfermUSP**, v. 43, n. 3, p. 690-696, 2009.

MENDES, M.C.P. et al. História da Farmacovigilância no Brasil. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 3, p. 246-251, 2008.

MEY, A. et al. Guia de Compras do Benznidazol: Uma contribuição para o acesso sustentável. Rio de Janeiro: DNDi, 2011. Disponível em: <<http://www.lafepe.pe.gov.br/LAFEPE/noticias/noticiario/Benznidazol-Guiadecompras-Pt.pdf>>. Acessoem: 12 fev. 2014.

MEYBOOM, R.H.B. et al. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. **DrugSaf**, v. 23, n. 2, p. 95-99, 2000.

MICROMEDEX: base de dados. Versão 2.0. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-com.ez16.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>>. Acessoem: 15 jan. 2014.

MONTASTRUC et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. **Joint Bone Spine** 73 (2006) 629–632.

MORETTO, L.; MASTELARO, R. A era das boas práticas de Farmacovigilância. In: Boas Práticas de Farmacovigilância. São Paulo: Sindusfarma, 2011. p. 6-8.

NARANJO, C.A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **ClinPharmacolTher**, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

NELSON, K.M.; TALBERT, R.L. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy*, n. 16, p. 701-7, 1996.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Essential Drugs Strategy Objectives: priorities for action, approaches**. Geneva: OMS, 1997a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Guía para establecimiento y funcionamiento de centros de farmacovigilancia**, Geneva: OMS, 1997b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos**. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **A importância da Farmacovigilância**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Monitorização da segurança de medicamentos: Um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos**. Brasília: OPAS/OMS, 2005b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância**. Brasília: OPAS/OMS, 2005c.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines**. WHO Library. Ginebra, 2009

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Pharmacovigilance**. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/>. Acesso em 09/01/2014.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. Rede PAHRF documento técnico n.5, 2011.

PE´REZ-MOLINA J. A. et al. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 64, 1139–1147, 2009.

PENIDO, C.S. et al. Brazilian national pharmacovigilance center: an overview of case safety reports assessment. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/db01ad004a07fdeda2a4abaa19e2217c/Poster.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 11/02/2014.

PEREIRA, J.G. In:BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010**: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Cap. Reações Adversas a Medicamento, p. 51 – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

PEREIRA, S. T. et al. Avaliação das notificações de eventos adversos a medicamentos de um hospital de Picos – Piauí. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**. v.3 n.3 18-22 jul./set. 2012.

PONTES, V. M. O. et al. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 182-187, mar-abr, 2010.

RANDOLPH, J. J. **Online Kappa Calculator**, 2008. Disponível em: <<http://justus.randolph.name/kappa>>. Acesso em: 25 jun. 2013.

REIS, A. M. M. In CAPUCHO, H.C.; CARVALHO, F. D.; CASSIANI, S.H.B. **Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente**. São Caetano do Sul: Yendis Editora, 2011. cap. 5 – Reações Adversas a Medicamentos.

RIGO, K. G. P; NISHIYAMA, P. A evolução da farmacovigilância no Brasil. **Acta Sci Health Sci**, v. 27, n. 2, p. 131-135, 2005.

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

SANTOS, P.O; ALENCAR, T.O.S; ALENCAR, B.R. Medicamentos e gravidez: uma análise dos estudos de utilização de medicamentos realizados no Brasil (2000-2011). **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**. v. 4, n. 3, p.1102-15, 2013.

SCOTT, S.; THOMPSON, J. Adverse drugreactions. *Pharmacology. Anaesthesia and intensive care medicine*, 2011. v.12, n. 7, p. 319-323.

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, 2006. cap. 6.

SILVA, L.A.M.; FRANÇA, L.; DIAS, M.F. **Avaliação das notificações de eventos adversos pela GERÊNCIA DE FARMACOVIGILÂNCIA**. Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, 2011.

SOUZA D. M., OLIVEIRA B. M. Estudos moleculares em esquizofrenia. *RevPsiqClin*. 2013;40(1):1

TOGNONI G.; LAPORTE J-R. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: LAPORTE J-R; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. (Orgs.) **Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais**. São Paulo/Rio de Janeiro: Hucitec/Abrasco, 1989.

Uppsala Monitoring Centre (UMC). The Uppsala Monitoring Centre & WHO Collaboriting Centre for International Drug Monitoring. WHO Programmemebers, 2013. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=744>. Acesso em: 09/01/2014a.

Uppsala Monitoring Centre (UMC)b. The Uppsala Monitoring Centre & WHO Collaboriting Centre for International Drug Monitoring **Introduction to the WHO Programme for International Drug Monitoring, 2013**. Disponível em: [http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080_mn3=7322&mn4=7324"mn3=7322](http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080_mn3=7322&mn4=7324) >. Acesso em: 09/01/2014b.

Uppsala Monitoring Centre (UMC). The Uppsala Monitoring Centre & WHO Collaboriting Centre for International Drug Monitoring. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. Disponível em: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>>. Acesso em: 19/01/2014.

VARALLO, F. R. **Internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital de ensino**.(Dissertação).Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho”, Araraquara, 2010.

WHITE, T.J.; ARAKELIAN, A.; RHO, J.P. Countingthecostsofdrug-related adverse events. *Pharmacoeconomics*,1999. v. 15, n. 5, p. 445-58.

WHOCC (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology).**ATC/DDD Index**. Disponível em: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J05AF07>. Acesso em 18 jan. 2014.

WHOCC (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012**, 15th edition Oslo, 2011.

APÊNDICE A – Formulário do Pesquisador

FORMULÁRIO DO PESQUISADOR

EVENTO ADVERSO		Data : / /		Nº Notificação: / /	
Detalhes do Paciente					
INICIAIS DO PACIENTE (CAMPO OBRIGATÓRIO)		IDADE (CAMPO OBRIGATÓRIO)	Peso	Altura	Raça
SEXO (CAMPO OBRIGATÓRIO)	Município do paciente		UF		
<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino					
Se feminino, data da última menstruação	Gravidez?	Se sim, quantas semanas e data provável do parto			
	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Doenças concomitantes					
<input type="checkbox"/> Doença Renal	<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial Sistêmica		<input type="checkbox"/> Alcoolismo	
<input type="checkbox"/> Doença Hepática	<input type="checkbox"/> Asma	<input type="checkbox"/> Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica		<input type="checkbox"/> Tabagismo	
<input type="checkbox"/> Coronariopatia	<input type="checkbox"/> Neoplasias	<input type="checkbox"/> Doença Auto Imune		<input type="checkbox"/> Alergias	
<input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Comentários adicionais:					
Em caso de reações alérgicas anteriores, detalhar					
Descrição do Evento					
DESCRIÇÃO DO EVENTO (CAMPO OBRIGATÓRIO)		Procedimento/motivo da prescrição			
		Doença de Base			
Sinais e Sintomas (Ordem cronológica)	Data - Início do Evento	Data - Fim do Evento	Intensidade*	Evolução	
*Intensidade: Leve-Moderado-Intenso					
Medicamento Suspeito					
MEDICAMENTO (CAMPO OBRIGATÓRIO)	Dose/dia	Via	Data início de uso (CAMPOS OBRIGATÓRIOS)	Data fim de uso (CAMPOS OBRIGATÓRIOS)	LOTE (CAMPO OBRIGATÓRIO)
Procedimento Cirúrgico		Paciente fez uso anteriormente do princípio ativo?		Se sim, houve problemas de reação? Qual?	
		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Medicamentos Concomitantes	Dose/dia	Via	Data início de uso	Data fim de uso	Indicação
Algum tratamento ou intervenção realizada para o evento adverso?					
Conduta e Evolução com relação ao Medicamento Suspeito					
A reação causou óbito?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<i>Causa mortis:</i>		Data:	
A reação causou internação?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Data da Internação:		<input type="checkbox"/> UTI <input type="checkbox"/> Enfermaria	
Prolongou internação?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Duração em dias:			
A reação implicou risco de morte?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Houve melhora?		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Suspensão do medicamento?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Houve melhora?		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Redução da dose?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Houve melhora?		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Medicamento reintroduzido?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Evento reapareceu?		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Opinião do Profissional da Saúde					
Segundo Legislação Sanitária, evento:		Causalidade		Evolução Clínica	
<input type="checkbox"/> Esperado <input type="checkbox"/> Não Esperado	<input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Não Grave	<input type="checkbox"/> Definida <input type="checkbox"/> Provável	<input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável	<input type="checkbox"/> Recuperação sem Sequela: <input type="checkbox"/> Invalidez Temporária	
Se Grave, motivo:				<input type="checkbox"/> Recuperação com Sequela: <input type="checkbox"/> Invalidez Permanente	
				<input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Óbito	
Qual principal fato que contribuiu com as respostas acima?				Data do óbito:	CID
<input type="checkbox"/> Relação temporal entre a tomada do medicamento e o aparecimento do EA.		Realizada Necropsia?			
<input type="checkbox"/> Reintrodução do fármaco e aparecimento do sintoma.		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Conduta e Evolução com relação ao Medicamento Suspeito					
A reação causou óbito?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<i>Causa mortis:</i>		Data:	
A reação causou internação?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Data da Internação:		<input type="checkbox"/> UTI <input type="checkbox"/> Enfermaria	
Prolongou internação?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Duração em dias:			
A reação implicou risco de morte?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Houve melhora?		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Suspensão do medicamento?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Houve melhora?		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Redução da dose?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Houve melhora?		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Medicamento reintroduzido?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Evento reapareceu?		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Opinião do Profissional da Saúde					
Segundo Legislação Sanitária, evento:		Causalidade		Evolução Clínica	
<input type="checkbox"/> Esperado <input type="checkbox"/> Não Esperado	<input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Não Grave	<input type="checkbox"/> Definida <input type="checkbox"/> Provável	<input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável	<input type="checkbox"/> Recuperação sem Sequela: <input type="checkbox"/> Invalidez Temporária	
Se Grave, motivo:				<input type="checkbox"/> Recuperação com Sequela: <input type="checkbox"/> Invalidez Permanente	
				<input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Óbito	
Qual principal fato que contribuiu com as respostas acima?				Data do óbito:	CID
<input type="checkbox"/> Relação temporal entre a tomada do medicamento e o aparecimento do EA.		Realizada Necropsia?			
<input type="checkbox"/> Reintrodução do fármaco e aparecimento do sintoma.		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			

<input type="checkbox"/> Evento citado em bula.	Laudo
<input type="checkbox"/> Evento próprio da atividade farmacológica do medicamento.	
<input type="checkbox"/> Outras causas. Citar:	

Dados Laboratoriais

Dosagem sérica do medicamento?		Resultado	
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não		
EXAMES			
K	Glicose	Creatina sérica	Leucócitos**
GV	Albumina	Antibiograma	Eosinófilos
TGO	TGP	Hb	Ht
			Resultado de cultura

* Campo obrigatório, caso a Clozapina seja o medicamento suspeito!

** Informar a frequência da realização do exame:

Outros exames Relevantes (Laboratoriais, ECG, radiológicos, biópsias, imagem, etc.):

Comentários adicionais:

ANEXO A - Algoritmo de Naranjo *et al.* (1981)

Perguntas	Sim	Não	Desconhecido	Pontuação
1. Existem estudos prévios sobre essa reação?	1		0	
2. A reação adversa ocorreu após administração do medicamento?	2	1	0	
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado ou quando se administra um antagonista específico?	1		0	
4. A reação reaparece quando se re-administra o medicamento?	2	1	0	
5. Excluindo o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação?	1	2	0	
6. A reação reaparece ao se administrar placebo?	1	1	0	
7. O medicamento foi detectado em sangue ou outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?	1		0	
8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose ou menos intensa quando a dose	1		0	

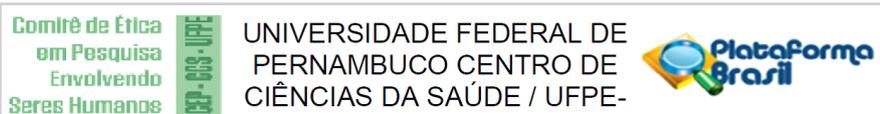
foi reduzida?				
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a outro similar?	1		0	
10. A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva?	1		0	
TOTAL				
Tipo de Reação	Pontuação			
Definida (provada)	Maior ou igual a 9			
Provável	Entre 5 e 8			
Possível	Entre 1 e 4			
Duvidosa (condicional)	Menor ou igual a 0			

ANEXO B - Algoritmo de González *et al.* (2013)

Fatores	Questões	Sim	Não	N/A	Categorias de causalidade
1. Farmacocinética	1. A falha terapêutica relaciona-se com a cinética complexa do fármaco? ^(A)				1. Possível associação com uso incorreto do medicamento.
2. Condições clínicas do paciente	2. O usuário apresenta condições clínicas que podem alterar a farmacocinética? ^(B)				
3. Uso do medicamento	3. O medicamento foi prescrito apropriadamente? ^(C)				
	4. O medicamento foi usado apropriadamente? ^(D)				
	5. O medicamento requer um método de administração específico que necessite de treinamento do usuário? ^(E)				
4. Interações	6. Há alguma interação medicamentosa potencial? ^(F)				
5. Competições comerciais	7. A notificação explicitada refere-se ao				2. Possível notificação

	uso de medicamento genérico ou marca comercial específica? ^(G)				induzida por interesse comercial
6. Qualidade do medicamento	8. Há algum problema biofarmacêutico estudado? ^(H)				3. Possível associação com problema biofarmacêutico (qualidade)
	9. Há alguma deficiência nas condições de armazenamento do medicamento? ^(I)				
7. Idiosincrasia ou fatores não estabelecidos	10. Há algum outro fator associado que poderia explicar a falha terapêutica? ^(J)				4. Possibilidade associada com uma resposta idiossincrásica ou outras razões não estabelecidas
8. Informações insuficientes					5. Informações insuficientes para análise

ANEXO C - Parecer nº 487.742 do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (CEP – UFPE)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS REPORTADOS AO DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILÂNCIA DE UM LABORATÓRIO FARMACÊUTICO NACIONAL

Pesquisador: Kátia Raquel de Almeida

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 23745013.1.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 487.742

Data da Relatoria: 13/12/2013

Apresentação do Projeto:

Indicado na relatoria inicial.

Objetivo da Pesquisa:

Indicado na relatoria inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Indicado na relatoria inicial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Indicado na relatoria inicial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Indicado na relatoria inicial.

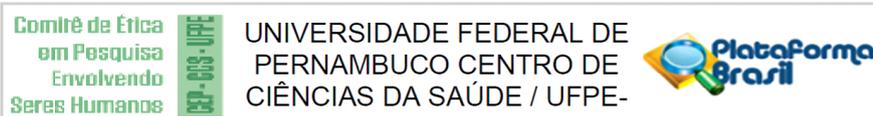
Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 487.742

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, na PLATAFORMA BRASIL, através de 'Notificação' e, após apreciação, será emitido Parecer Consubstanciado.

RECIFE, 11 de Dezembro de 2013

Assinador por:
GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br