



*Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública*

***MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA
SUBÁREA EPIDEMIOLOGIA GERAL***

**REAÇÕES ADVERSAS NÃO ALÉRGICAS À SUSPENSÃO
INJETÁVEL DE BENZILPENICILINA BENZATINA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Aluna: Maria do Carmo de Castro Miranda

Orientadora: Suely Rozenfeld

Agosto/2002

Para

Meus pais (em memória), Carmélio e Marina, meu querido companheiro Miranda, minhas filhas Denise e Daniela, e meus irmãos Maria Amélia, Fernando (em memória), Vera, João Paulo e José Carlos

Analfabeto Político

“O pior analfabeto é o analfabeto político.

Ele não ouve, não fala, nem participa dos acontecimentos políticos.

Ele não sabe que o custo de vida, o preço do feijão, do peixe, da farinha, do aluguel, do sapato e do remédio dependem das decisões políticas.

O analfabeto político é tão burro que se orgulha e estufa o peito dizendo que odeia a política.

Não sabe o imbecil que da sua ignorância política nasce a prostituta, o menor abandonado, e o pior de todos os bandidos que é o político vigarista, pilantra, o corrupto e lacaios dos exploradores do povo.”

Bertold Brecht

INDICE DE CONTEÚDO

	Página
APRESENTAÇÃO	8
RESUMO	10
ABSTRAT	11
INTRODUÇÃO	12
O Problema	12
A Benzilpenicilina Benzatina	13
Características e usos	13
Efeitos adversos	13
Produção e consumo no Brasil	15
Inadequação dos Produtos com Benzilpenicilina Benzatina – Histórico	18
Revisão Sistemática	23
Aspectos gerais	23
A questão dos vieses	24
A questão da validade	26
Etapas	26
JUSTIFICATIVA	34
OBJETIVO GERAL	35
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
METODOLOGIA	36
Estratégia de Busca	36
Critérios de Seleção, Participantes e Desfecho	37
Cuidados com os Viéses	38
Instrumento de Avaliação Qualitativa	40
Conceituação do instrumento	40
Estrutura do instrumento	40
Validade interna do Instrumento de Avaliação Qualitativa	41
Identificação e Seleção de Artigos	42
O Piloto	42
Extração da Informação	42
Análise de Dados	42

	Página
RESULTADOS	43
Validade do Instrumento	43
Busca Bibliográfica e Dados Sobre a Incidência	44
Identificação e Seleção de Artigos	46
Características dos Periódicos, dos Artigos e das Instituições	48
Referências Bibliográficas	50
Características dos Casos	52
Via de Administração	53
Indicação Terapêutica	53
Características das Reações Adversas Não Alérgicas	53
Causas das Reações Adversas Não Alérgicas	61
Séries de Casos	64
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	66
Validade Interna	71
Estudos Experimentais	72
Epidemiologia das Reações Adversas	73
O Futuro	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ANEXO	81
ANEXO 1 - Apresentações com Benzilpenicilina Benzatina Registradas no MS/2000	81
ANEXO 2 - Morbidade Hospitalar do SUS, por local de internação, Brasil	86
ANEXO 3 - Amostras de Produtos com Benzilpenicilina Benzatina Analisadas no INCQS, Com Denúncia de Reações Adversas e Dificuldade de Reconstituição da Suspensão, 1990 a 1998	88
ANEXO 4 - Casos de Reação Local Após Uso da Suspensão Injetável de Benzilpenicilina Benzatina, junho/1992 a fevereiro/1993, Paraná	92
ANEXO 5 - Ensaio Experimentais	96
ANEXO 6 - Fax aos Fabricantes	99
ANEXO 7 - E- mail às Agências Reguladoras Internacionais	101

ANEXO 8 - Instrumento de Avaliação Qualitativa (IAQ)	Página 103
ANEXO 9 - Instruções para o Preenchimento do IAQ	118
ANEXO10 - Questionário de Validação do IAQ	122
ANEXO11 - Artigos Selecionados	127

INDICE DE TABELAS

TABELA 1 - Internações do SUS, 1996 a 2001	Página 16
TABELA 2 - Validade de Face/Conteúdo do IAQ	44
TABELA 3 - Notificações de Reações Adversas da Benzilpenicilina Benzatina, Cuba, Janeiro/2000 - Setembro/2001	45
TABELA 4 - Classificação dos Artigos Selecionados e Disponíveis Segundo o Desenho do Estudo	47
TABELA 5 - Número de Artigos Referentes a “Relatos de Casos e Série de Casos” por origem	48
TABELA 6 - Distribuição dos Periódicos por Especialidade	50
TABELA 7 - Frequência das Indicações Terapêuticas	53
TABELA 8 - Distribuição de Frequência de Sinais e Sintomas	54
TABELA 9 - Frequência das causas prováveis para as reações adversas não alérgicas	62
TABELA 10 - Distribuição das reações adversas não alérgicas reportadas ao FDA , por tipo de medicamento	64
TABELA 11 - Lesões Locais dos Relatos de Casos da Revisão da Literatura referentes à lesões por injeção intra-arterial com penicilina	64

INDICE DE QUADROS

	Página
QUADRO 1 – Casos Publicados de Reações Adversas Não Alérgicas, Sinais, Sintomas, Evolução e Sequelas, 1966-2001	57

INDICE DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 - Distribuição dos Artigos, por País de Publicação	48
FIGURA 2 - Distribuição dos Artigos por data de Publicação	49
FIGURA 3 - Frequência das Referências Bibliográficas Atualizadas	51
FIGURA 4 - Frequência das Referências Bibliográficas sobre Reações Adversas Não Alérgicas	52

APRESENTAÇÃO

Agradecimentos,

À Suely Rozenfeld pela orientação, dedicação, amizade e por ter acreditado e compartilhado, tão intensamente, do meu projeto, proporcionando assim o meu crescimento profissional, e contribuindo para a descoberta de novos horizontes para o desenvolvimento de projetos no futuro.

Ao professor Luis Antonio Camacho pelas sugestões, críticas e orientação na fase de qualificação do projeto, pela preciosa colaboração na validação do instrumento de avaliação qualitativa, e pelos ensinamentos sobre ensaio clínico que certamente serão de grande proveito na minha atividade profissional futura.

Ao Dr José da Rocha Carvalheiro pelos ensinamentos transmitidos durante o convívio na sua passagem pela direção do INCQS, principalmente me despertando o interesse pela Epidemiologia, e pelas sugestões e críticas ao meu projeto.

Ao professor Evandro Coutinho pelas sugestões e críticas na fase de qualificação do projeto, e pelos ensinamentos sobre meta-análise que contribuíram muito para a realização desse trabalho.

Aos professores do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública (DEMQS/ENSP) pela seriedade no ensinar, além da ótima convivência. Em especial à Rosalina J. Koifman, pelo seu interesse com o aprendizado dos alunos e a Paulo Cesar R. Barata por me fazer compreender a beleza e a importância da matemática.

Aos professores Célia Regina de Andrade, Guido Antonio E. S. Palmeira, Márcia Lázaro de Carvalho, Maria de Jesus M. Fonseca, Marília Sá Carvalho e Sônia Duarte de A Bittencourt pela valiosa colaboração na validação do instrumento de avaliação qualitativa.

Aos colegas de turma pela amizade e companheirismo, especialmente ao Abrantes Silva Filho pela sua colaboração na fase de análise de dados, com o desenvolvimento do programa Revsis, e também pelas "aulas" ao longo do curso.

Às bibliotecárias das Bibliotecas da ENSP, do IFF e do Centro de Documentação do INCQS, pela valiosa ajuda na fase de pesquisa e obtenção de bibliografia. E em especial para Diones Ramos da Silva, pela revisão das referências bibliográficas.

Ao Diretor do INCQS, Dr. André Gemal, pelo apoio e por contatar as agências internacionais de regulação e viabilizar a composição da banca.

À Milena P. Duchade, Christina Zackiewicz, Fátima Pivetta, Ana Célia P. da Silva, Isabella F. Delgado e Thomas Manfred Krauss pela tradução dos artigos em romeno, polonês, italiano e alemão, respectivamente.

Aos colegas do INCQS, Kátia Menezes, Silvana Jacob, Mariete Lemos, Lenilson A. Netto, Solange Brandão e Virginia Cavalheiro pelos incentivo ao aprimoramento da minha formação e compreensão pelo meu afastamento das atividades laboratoriais. E em especial ao Nilo Dória pelo seu interesse e colaboração desde o surgimento do problema objeto dessa dissertação.

Aos meus companheiros da ASFOC, principalmente Ilma Noronha, Hayne Felipe, André Malhão, Álvaro Nascimento e Rita Mattos pelo incentivo, amizade e pelo exemplo da competente aliança entre o conhecimento técnico-científico e a militância política, nestes tempos modernos quando o público estatal e o trabalho coletivo estão “fora de moda”.

Aos meus pais (em memória), Carmélio e Marina pelo afeto e dedicação e especialmente à minha mãe pelo exemplo da sua alegria de viver, apesar dos percalços da vida, do seu interesse pela política e de mulher lutadora.

Ao Miranda pelo companheirismo, amizade, dedicação e colaboração na tradução de artigos em francês, e na revisão do texto; a ele o meu eterno amor.

Às minhas filhas pela compreensão pelas minhas ausências e pouca atenção, principalmente no final do Curso.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos pelo carinho, incentivo e ajuda. A eles, minha eterna gratidão.

Ao Dr. Sérgio Pacheco de Oliveira pela atenção em enviar a ilustração fotográfica.

RESUMO

A benzilpenicilina benzatina é o antibiótico de eleição para algumas doenças graves, que atingem principalmente as populações carentes, como é o caso da febre reumática e da sífilis.

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) recebeu, entre 1990 e 1998, solicitações de análise de produtos contendo benzilpenicilina benzatina provenientes de diversos fabricantes, com denúncias quanto à qualidade que abrangem alterações de aspecto, dificuldade de reconstituição, presença de partículas grandes ou de grumos (falta de homogeneidade), entupimento de agulha e diferentes graus de reações locais, desde dor e vermelhidão até a formação de granulomas e necrose de tecidos. As reações são conhecidas e descritas na literatura. Entretanto as informações sobre elas não estão organizadas e sistematizadas. O objetivo do presente estudo é avaliar as reações adversas não alérgicas provocadas pela suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina bem como a etiologia das mesmas. Para tanto, foi realizada a revisão sistemática da literatura, com a identificação de 1400 artigos publicados entre 1952 e 2001, dos quais 140 foram selecionados segundo critérios pré-estabelecidos. Entre os artigos selecionados, aqueles referentes a relato de casos e série de casos (N = 41) foram submetidos à abordagem metodológica da revisão sistemática. Um questionário foi desenvolvido, validado e aplicado a eles para apreciar os seus principais atributos qualitativos. Identificaram-se 71 casos de reações adversas não alérgicas, os sinais e sintomas das mesmas e as causas prováveis para o surgimento das reações adversas. Os sinais e sintomas mais frequentes foram, as alterações isquêmicas (31,8%) e as alterações neurológicas (29,1%). As causas mais citadas para o surgimentos das reações adversas não alérgicas foram a injeção acidental intra-arterial (50,6%) e a inadequação do produto (31,6%). Os resultados encontrados fortalecem a necessidade de realização de estudos epidemiológicos para avaliar a ocorrência no Brasil de casos de reações adversas não alérgicas após o uso de suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina. É preciso avaliar a etiologia dessas reações, e a sua relação com as características físicas, químicas, fisico-químicas e biológicas do produto.

ABSTRAT

The benzilpenicilina benzatina is the election antibiotic for some serious diseases, wich reach mainly the lacking populations, as it is the case of the rheumatic fever and of the syphilis.

The Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) received, between 1990 and 1998, requests of analysis of products containing benzilpenicilina benzatina coming of several manufacturers, with accusations as for the quality that includes aspect alterations, rebuilding difficulty, presence of big particles or clots (homogeneity lack), needle blockage and different degrees of local reactions, from pain and redness to the granulomas formation and necrosis of fabrics. The reactions are known and described in the literature. However the information on them are not organized and systematized. The objective of the present study is to evaluate the no allergic adverse reactions provoked by the injectable suspension of benzilpenicilina benzatina as well as the etiology of the same ones. For so much, the systematic revision of the literature was accomplished, with the identification of 1400 article published between 1952 and 2001, of the which 140 were selected according to pre-established criteria. Among the selected articles, those regarding report of cases and series of cases (41) were submitted the methodological approach of the systematic revision. A questionnaire was developed, validated and applied to them to appreciate their main qualitative attributes. Were identified 71 cases of no allergic adverse reactions, the probable causes for the appearance of the adverse reactions and the signs and symptoms of the same ones. The more frequents signs and symptoms were, the isquemics alterations (31,8%) and the neurological alterations (29,1%). The most cited causes for surgering of adverse reactions, were the intra-arterial accidental injection (50,6%) and the inadequation of the product (31,6%). The found results strengthen the need of accomplishment of epidemic studies to evaluate the occurrence in Brazil of cases of no allergic adverse reactions after the use of injectable suspension of benzilpenicilina benzatina. It is necessary to evaluate the a etiology of those reactions, and its relationship with the physical, chemistries, physiochemical and biological characteristics of the product.

INTRODUÇÃO

O PROBLEMA

A partir de 1990, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)¹ vem recebendo solicitações de análise de produtos contendo benzilpenicilina benzatina provenientes de diversos fabricantes, com denúncias quanto à qualidade que abrangem alterações de aspecto, dificuldade de reconstituição, presença de partículas grandes ou de grumos (falta de homogeneidade), entupimento de agulha e diferentes graus de reações locais, desde dor e vermelhidão até a formação de granulomas e necrose de tecidos. A ocorrência simultânea de vários casos num determinado período e região geográfica sugere que problemas farmacotécnicos estudados de maneira insuficiente possam ser responsáveis pela elevada frequência dos efeitos indesejáveis locais. Porém, fatores como técnica incorreta da aplicação, injeções intra-arteriais acidentais, ou outros, devem ser considerados. As reações são conhecidas e descritas na literatura, entretanto as informações sobre elas não estão organizadas e sistematizadas.



necrose do braço provocada por injeção de benzetacil (foto cedida pelo Dr.Sérgio Pacheco de Oliveira)

¹ O INCQS é uma das Unidades Técnico-Científicas da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), e é o órgão de referência nacional para questões normativas e tecnológicas, relativas ao controle da qualidade de insumos, produtos, ambientes e serviços vinculados à Vigilância Sanitária, no contexto do SUS.

A BENZILPENICILINA BENZATINA

Características e usos

A benzilpenicilina benzatina, ou penicilina G benzatina, é um antibiótico β -lactâmico e, por isso, tem ação bactericida contra as bactérias gram positivas, algumas gram negativas, espiroquetas e actinomicos. Devido à sua baixa concentração na corrente sanguínea, o uso deve ser restrito a microorganismos muito sensíveis, e evitado no tratamento inicial de infecções agudas com bacteremia. A benzilpenicilina benzatina administrada por via intramuscular forma um depósito nos tecidos musculares. A partir destes depósitos ela é lentamente absorvida e libera, por hidrólise, a benzilpenicilina. Esta liberação é lenta, pode durar de 12 horas a vários dias, e proporciona, no sangue, concentrações relativamente baixas mas persistentes. O objetivo é manter concentrações terapêuticas adequadas, com o mínimo de injeções (Martindale, 1996).

Segundo Goodman & Gilman (1995), as infecções usualmente tratadas com benzilpenicilina benzatina são:

Infecções pneumocócicas: pneumonia pneumocócica e meningite pneumocócica;

Infecções estreptocócicas (*Strept. Pyogenes*): faringite estreptocócica;

Infecções por anaeróbios;

Sífilis;

Actinomicose;

Difteria;

Antraz;

Infecções por clostrídios.

Além disso há também o uso profilático em: infecções estreptocócias, recidivas de febre reumática, gonorréia, sífilis e intervenções cirúrgicas em indivíduos com valvulopatias cardíacas.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da benzilpenicilina benzatina válidos para todas as outras penicilinas, são os seguintes :

Reações de hipersensibilidade

- ✓ As reações de hipersensibilidade são os efeitos colaterais mais comuns. Em ordem decrescente de frequência, as manifestações alérgicas incluem erupção maculopapular,

erupção urticariforme, febre, broncoespasmo, vasculite, doença do soro, dermatite esfoliativa, síndrome Stevens-Johnson e anafilaxia. A frequência de reações alérgicas à benzilpenicilina varia entre 0,7% e 10 %, conforme o estudo, embora algumas delas possam ter sido diagnosticadas incorretamente. As reações anafiláticas ocorrem em torno de 0,05% dos pacientes, usualmente depois de administração parenteral (Goodman & Gilman, 1995).

- ✓ A hipersensibilidade à benzilpenicilina ocorre devido, principalmente, aos produtos de degradação ou metabólitos da penicilina, e à possibilidade de a própria penicilina se combinar com proteínas, ou com outra macromolécula, produzindo um potencial antígeno. Como a hipersensibilidade está relacionada com a estrutura básica da penicilina (anel β -lactâmico), pacientes que são verdadeiramente alérgicos à benzilpenicilina, são, também alérgicos a todas as penicilinas, a cefalosporina e a qualquer outro antibiótico que tenha o anel β -lactâmico (Martindale, 1996).

Reações não relacionadas com hipersensibilidade ou toxicidade

- ✓ Apesar da via de administração da penicilina, porém mais comum na administração oral, a penicilina pode modificar a composição da microflora intestinal através da eliminação dos microorganismos sensíveis. Porém a flora normal é restabelecida logo após a suspensão do produto.

Reações tóxicas

- ✓ As penicilinas apresentam uma toxicidade direta mínima para o homem. Os efeitos tóxicos incluem depressão da medula óssea, granulocitopenia e hepatite. Esta última é rara e pode ocorrer após a administração de oxacilina. A administração de penicilina G, de carbenicilina ou de ticarcilina tem sido associada a um efeito potencialmente significativo na homeostase, que parece resultar de uma diminuição da agregação plaquetária. A administração de doses maciças de penicilina G superior a 20 milhões de unidades ao dia, ou até menores, na presença de insuficiência renal, pode induzir a letargia, confusão, abalos musculares, mioclonia multifocal ou convulsões epileptiformes localizadas ou generalizadas. Estas últimas são mais passíveis de acontecer na vigência de lesões localizadas no SNC, ou de hiponatremia (Goodman & Gilman, 1995).

- ✓ Pacientes com sífilis podem experimentar uma reação Jarisch-Herxheimer (febre, calafrios, dor de cabeça e reações no local da lesão), após o início do tratamento com penicilina. Isto ocorre, provavelmente, devido à liberação de endotoxinas do treponema morto. A reação pode ser perigosa na sífilis cardiovascular, ou onde existe sério risco de aumento de dano local como com a atrofia óptica (Martindale, 1996).
- ✓ Entre as respostas irritativas à penicilina G mais frequentes estão a dor e as reações inflamatórias estéreis nos sítios de aplicação intramuscular, reações estas correlacionadas com a concentração do preparado. As transaminases séricas e a hidrogenase láctica podem ficar elevadas no músculo como resultado do dano local. Alguns indivíduos que receberam injeção intravenosa de penicilina G desenvolveram flebite ou tromboflebite. Quando a penicilina G é injetada acidentalmente no nervo ciático, ocorre dor severa e disfunção na área de distribuição deste nervo, que pode persistir por semanas (Goodman & Gilman, 1995).

Produção e consumo no Brasil

Segundo o banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA²), há 22 empresas fabricantes de benzilpenicilina benzatina, sendo três delas públicas estatais, duas multinacionais e dezessete nacionais. Há 116 apresentações³ de produtos à base de benzilpenicilina benzatina, sendo que onze são associações com benzilpenicilina procaína, potássica ou ambas e duas estão registradas como produto genérico. De acordo com o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF- 1999/2000) os cinco produtos⁴ fabricados pela Dansk-Flama, cujo nome de fantasia é Kitapen, são associações com antígenos mistos anticatarrais, antiprogênicos, geniturinários, ginecológicos e odontológicos, fórmula inexistente em guias terapêuticos (Rozenfeld & Pepe, 1992) e livros textos (Fuchs & Wannmacher, 1998). As concentrações mais usuais de produtos com benzilpenicilina benzatina são: 300.000 UI - 400.000 UI – 600.000 UI 1.200.000 UI – 2.400.000 UI (Anexo I).

² www.anvisa.gov.br

³ Apresentação: são formas de apresentação do produto, ou seja, a aparência externa do produto relacionada a quantidade, volume e/ou forma farmacêutica.

⁴ Produto: substância ou mistura de substâncias naturais minerais, animais e vegetais ou de síntese usada com finalidades terapêuticas, profiláticas ou de diagnóstico (Lima, 1993).

Não há dados gerais sobre o consumo de produtos com benzilpenicilina benzatina. Entretanto, a frequência das patologias nas quais a benzilpenicilina benzatina é o medicamento de escolha dá uma idéia aproximada da magnitude do problema. A indicação clínica mais importante é a profilaxia e tratamento da febre reumática.

Como ilustração indireta, a Tabela 1 mostra o número de internações por doenças tratadas com benzilpenicilina benzatina, no período compreendido entre 1996 e 2001. O número de internações por difteria e febre reumática é maior na região nordeste, seguida da região sudeste. Já com as sífilis, a situação se inverte, primeiro vem a região sudeste e depois a nordeste (Anexo 2).

Por outro lado, dentre essas três doenças tratadas pela benzilpenicilina benzatina, a de maior número de internações é a febre reumática, mesmo considerando o fato de que esse quantitativo sofreu um decréscimo acentuado a partir 1998. Já com a sífilis o perfil é o inverso, ou seja, nos últimos anos vem sofrendo um aumento progressivo. Com relação à difteria, o número de internações também vem decaindo ao longo dos últimos anos, embora com certo aumento de 2000 para 2001.

TABELA 1
INTERNAÇÕES NO SUS, 1996 A 2001

Doença	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Febre Reumática Aguda	10.952	10.055	6.020	5.293	5.310	5.229
Sífilis	1.980	2.236	2.668	2.912	3.710	4.569
Difteria	227	215	188	171	138	108
Total	13.159	12.506	8.876	8.376	9.158	9.906

Fonte: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)
www.datasus.gov.br

A febre reumática constitui um problema de saúde pública no Brasil. Ela atinge, principalmente, as crianças e pode causar graves seqüelas cardíacas e complexas cirurgias corretivas de alta letalidade. A profilaxia secundária consiste no uso regular de benzilpenicilina benzatina, para evitar novos surtos. A febre reumática ocasiona danos responsáveis por aproximadamente 8 000 cirurgias cardíacas por ano. Já com relação à profilaxia primária, durante o XXX Congresso Brasileiro de Pediatria (Rio de Janeiro, outubro/ 1997) foi realizado um consenso sobre a profilaxia primária da febre reumática, estabelecendo os critérios para o diagnóstico diferencial entre amigdalite viral e estreptocócica, e o tratamento desta última com benzilpenicilina benzatina (Ministério da

Saúde, 2000, Resultado do Consenso sobre Febre Reumática). O número de óbitos por febre reumática aguda no Brasil, em 1998, foi de 1.896. Esse valor corresponde a 0,74% do total de óbitos por doenças cardiovasculares, segunda causa de mortes no País, de acordo com o Relatório da II Reunião para implantação do monitoramento de doenças não transmissíveis, seus fatores de risco e outros agravos à saúde (Ministério da Saúde, 2002)

A sífilis congênita é uma doença de notificação compulsória no Brasil e, apesar disso não se conhece a sua exata magnitude devido à subnotificação. Estudos de prevalência de soropositividade ao VDRL em gestantes, realizados entre 1987 e 1992, mostram uma variação entre 2,3 e 11,5%, conforme o Guia de Vigilância Epidemiológica (Ministério da Saúde, 2002) . A taxa de mortalidade por sífilis congênita, variou de 70 a 100 por 1 milhão de nascidos vivos, entre 1979 e 1990, estimando-se em 40% a taxa de mortalidade fetal e perinatal. Segundo o Boletim Epidemiológico on line (Ministério da Saúde, 1999), até dezembro de 1999, os casos notificados e confirmados, no Brasil, foram 2. 635 e 1.519 respectivamente.

Segundo o Guia de Vigilância Epidemiológica (Ministério da Saúde, 2002), a difteria continua sendo uma doença infecciosa de importância nos países do Terceiro Mundo. Porém, onde a imunização antidiftérica é feita de maneira sistemática, atingindo mais de 80% da população suscetível, ela é rara. Não existe um nítido padrão de distribuição espacial, sendo mais freqüente em áreas com baixas condições sócio-econômicas e sanitárias, onde a promiscuidade é maior e a cobertura vacinal é baixa. O número de casos de difteria notificados, no Brasil, vem decrescendo progressivamente desde 1977, certamente devido ao aumento da utilização da vacina DPT. O número de casos notificados e confirmados no Brasil, entre 1980 e 2000 foi de 27.310 . A difteria apresenta surtos epidêmicos de graus e duração variáveis. Em relação à letalidade, vem variando desde 1980, com oscilações no decorrer dos anos. Atualmente, a taxa de letalidade no Brasil é em torno de 8,4%.

INADEQUAÇÃO DOS PRODUTOS COM BENZILPENICILINA BENZATINA – HISTÓRICO

No período entre 1990 e 1998, o INCQS recebeu 50 amostras de produtos contendo benzilpenicilina benzatina com os mais diversos tipos de denúncias. A primeira amostra (1990) veio com a denúncia sobre dor intensa, forte irritação local e formação de abscesso após injeção. Foram realizados ensaios da farmacopéia americana (The United States Pharmacopeia , 1990) e obtidos resultados satisfatórios. Naquela oportunidade o laudo concluía que os efeitos adversos eram devido a reações alérgicas. Em 1991, receberam-se duas amostras da Secretaria de Saúde do Paraná com denúncia de alterações na cor, e ausência de diluição com agitação normal. A denúncia foi confirmada sendo a amostra reprovada pelo seu aspecto que indicava a deteriorização do produto (Anexo 3).

Em 1992 o INCQS recebeu 6 amostras, provenientes de várias regiões do País, com relatos de urticária generalizada, parestesia de membros inferiores, cianose nos dedos, necrose das falanges, dor intensa, formação de abscesso e não reconstituição da suspensão em água para injeção (Anexo 3). Entre as amostras, três estavam acompanhadas de um diluente com denúncia de formação de espuma estável que, segundo o fabricante e a análise química, continha álcool benzílico, ácido cítrico e propilenoglicol. Por essas razões, foram encaminhadas ao Departamento de Farmacologia e Toxicologia/INCQS para avaliar a ocorrência de reações locais na presença de álcool benzílico e propilenoglicol. Naquela oportunidade, lamentavelmente, não foi possível realizar esta avaliação. Entretanto, os testes de potência e esterilidade foram satisfatórios. Cabe ainda destacar que a Universidade Federal de Santa Maria utilizou amostras do mesmo lote, em testes biológicos realizados com coelhos, e observou eritema e edema em 48 horas. De acordo com Oga (1993), o álcool benzílico é altamente tóxico e pode causar lesões teciduais graves no local da injeção.

Já em 1993, o INCQS recebeu 16 amostras de três fabricantes, e de lotes diferentes, enviadas, também, pela Secretaria de Saúde do Paraná. Todas as 16 amostras utilizavam água para injeção como diluente. Desta vez, a solicitação de análise fiscal de penicilina G benzatina era acompanhada pelo ofício nº 146/93/SMS, onde o Sr. Secretário de Saúde da Prefeitura Municipal de Curitiba fornecia informações sobre um estudo epidemiológico envolvendo sessenta (60) casos de reações locais com intensa dor local, formação de abscessos/granulomas e necrose de tecidos após a aplicação de penicilina G benzatina. Entre

eles, apenas 46 continham informações sobre os pacientes (Anexo 4), das quais foram retirados os seguintes relatos:

no local da aplicação a área ficou endurecida e dolorosa, com formação de caroço. A última aplicação evoluiu com hiperemia, intensificação da dor e formação de abscesso, com febre e adenopatia reativa em região inguinal;

os abscessos observados são profundos em períodos de aparecimento médio de 40 dias, após a aplicação, alguns chegando a aparecer após 200 dias;

o líquido drenado dos abscessos, em alguns casos, apresentam “pó branco” semelhante a cristais do produto. Foram realizadas culturas e observada presença de Staphylococcus em duas delas, a maioria inicia como abscesso estéril;

verifica-se com frequência recidivas dos abscessos com necessidade de várias drenagens culminando com exerece da fístula por necrose do tecido.

Diante do fato de as reações locais ocorrerem tanto nas suspensões feitas com água como com o diluente específico, e também porque, após agitar a suspensão para reconstituí-la, havia partículas nas paredes do frasco, indicando uma solubilidade inadequada, realizou-se um levantamento bibliográfico sobre suspensões injetáveis, a partir do qual foram obtidas as seguintes informações:

Idealmente o diâmetro das partículas deve ser menor que 5 micra para minimizar a dor e a irritação do tecido (Parrot, 1970);

Quando se destinam ao uso injetável, as suspensões devem satisfazer as exigências de esterilidade e não apresentar partículas maiores que 100 milimicra (Farmacopéia Brasileira 4ª ed.)⁵;

O tamanho usual de partículas observadas, em suspensões para injeção, é menor ou igual a 150 micra (The Pharmacopea of Japan, 1991);

Regra geral, um pó deve apresentar os seguintes diâmetros médios de grânulo, para que a suspensão ofereça, posteriormente, garantias de estabilidade: 50% das partículas com 5-10 micra, 30% com 20-30 micra e 20% com 40-60 micra (Prista, 1990);

O tamanho final da partícula da droga depende da sua densidade, e é provável ser menor que 50 micra de diâmetro. Usualmente é requerido que o pó passe através de uma peneira de 200 mesh (74 micra) ou de 300 mesh (48 micra) antes da dispersão (Groves, 1988).

⁵ Naquela ocasião o INCQS interpretou como erro de impressão o fato do texto mencionar “milimicra” e não “micra”

Concluiu-se, dos estudos analisados, que, embora o limite superior recomendado para o tamanho das partículas de suspensões injetáveis variasse consideravelmente na literatura, não havia nenhuma citação de valores superiores a 150 micra, sendo que, nos livros de tecnologia farmacêutica (Parrot, 1970, Prista et al, 1990 e Groves,1988), os valores estabelecidos são muito mais baixos, entre 5 e 60 micra.

Levantou-se, então, a hipótese de que cristais de maior tamanho, com elevado tempo de permanência no tecido muscular, poderiam provocar uma reação granulomatosa no local da aplicação.

A suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina como possível causadora de abscesso pode ser assim explicada: *sendo a penicilina G benzatina um complexo insolúvel em água, suas partículas demasiadamente grandes, depositadas entre as fibras musculares, podem prejudicar o processo de sua absorção. Dependendo da quantidade aplicada, e da profundidade da injeção, o fármaco pode induzir à formação de granuloma em volta do precipitado* (Oga, 1993).

Entre as amostras de produtos com benzilpenicilina benzatina analisadas no INCQS, em 1993, dezessete⁶ foram submetidas ao ensaio de determinação do tamanho de partículas em suspensão⁷, adotando-se o limite da Farmacopéia Brasileira 4ª edição, ou seja, menor ou igual a 100 micra. Em quinze delas observaram-se partículas acima de 100 micras. A FURP solicitou perícia de contra-prova⁸ das amostras nº 2062/92 e 136/93, realizada em junho de 1993, embora a técnica empregada sofresse críticas por parte do fabricante, manteve-se o mesmo resultado.

Após a solicitação da Fundação para o Remédio Popular (FURP), a Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira emitiu o seguinte parecer:

A Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira do Ministério da Saúde, concluiu que o julgamento baseado no tamanho de partícula descrito na 4a. edição da Farmacopéia Brasileira não tem respaldo técnico na literatura internacional pertinente, como evidenciam os pareceres dos Dr. Salvador Alves Pereira e Nikolai Sharapin.

O parecer do Dr. Salvador Alves Pereira questionava a especificação de 100 milimicra, justificando-se com referências bibliográficas que referem ao máximo de 40 a 60 micra. Entretanto, concluía ser melhor deixar a especificação para as monografias específicas. Já

⁶ Entre elas a da Fundação para o Remédio Popular (FURP), laboratório da Secretaria Estadual de Saúde Pública de São Paulo

⁷ Na determinação do tamanho de partículas utilizou-se um microscópio dotado de micrômetro, um procedimento geral e amplamente utilizado e, inclusive, adotado pela Farmacopéia Japonesa.

o Dr. Nikolai Sharapin dizia, em seu parecer, acreditar que a especificação de 100 milimicras vinha da Farmacopéia Japonesa, porque era a única que continha tal referência. Entretanto, acreditava que a mesma não devesse ser adotada, por não haver, na referida Farmacopéia, descrição do método para a determinação do tamanho das partículas.

A Comissão também sugeria que o tópico em questão fosse modificado no próximo fascículo da Farmacopéia, segundo os padrões aceitos internacionalmente.

No início de 1994, foi marcada outra análise de contra-prova, referente às amostras nº 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 565 e 566 (1993), também da FURP. Nesta ocasião, o representante dessa empresa tornou a questionar a metodologia utilizada, bem como o fato de que a Comissão da Farmacopéia Brasileira teria retirado a especificação. Com relação a este último questionamento, foi respondido ser improcedente uma vez que na época da realização do teste a mesma existia. Já com relação à metodologia utilizada, ficou acordado que tanto a FURP como o INCQS desenvolveriam outras metodologias que seriam testadas por ambos e que, consensualmente, escolheriam a melhor delas a ser adotada.

Diante da polêmica criada, a Direção do INCQS decidiu criar, em 1994, um grupo de trabalho com os objetivos de:

desenvolver uma nova metodologia de determinação de partículas em suspensão injetável;
estudar o relacionamento entre o surgimento do abscesso e o uso da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina;
estudar a existência de relação de causalidade entre a reação local e o tamanho das partículas em suspensão.

Iniciaram-se então, estudos farmacológicos e experimentais, tomando como limite o valor máximo de 100 micra estabelecido na Farmacopéia Brasileira, 4ª edição.

As observações por microscopia ótica e microscopia eletrônica de varredura demonstraram claramente a existência de duas situações: suspensões formadas por cristais pequenos em forma de agulha, ou prisma, com pequena dispersão de tamanho, e suspensões com cristais em forma de palhetas com grande número de partículas maiores que 100 micra, e grande dispersão de tamanho, indo de 5 a maior que 400 micra (Anexo 5, ensaio nº 2).

Nova metodologia de determinação do tamanho de partículas em suspensão foi desenvolvida e consistia na passagem da suspensão reconstituída em tamis e posterior

⁸ Contestação, feita pelo infrator, ao discordar do resultado condenatório da análise de controle ou da análise fiscal (Silva, 2000)

observação em estero microscópico. Os resultados obtidos confirmaram a presença de elevado número de partículas maiores que 100 micra (Anexo 5, ensaio nº 1), enquanto que o ensaio em analisador de distribuição de partículas (Anexo 5, ensaio nº 3) determinou quantitativamente a existência de 3,27 % de partículas maiores que 100 micra nas amostras com denúncias de formação de abscessos e necrose de tecidos.

O experimento “in vivo” com coelhos albinos Nova Zelândia (Anexo 5, ensaio nº 4), com administração intramuscular no dorso dos animais de suspensões com e sem partículas maiores que 100 micra, indicaram que, ao menos para este modelo experimental, não havia relação entre a existência de grande número de partículas maiores que 100 micra e o surgimento de granulomas/abscessos estéreis.

Foi realizado, também, um levantamento sobre reações adversas locais após o uso de benzilpenicilina benzatina na literatura internacional. Nele, verificou-se a existência de relatos de casos semelhantes aos descritos nas denúncias dos produtos analisados no INCQS. Estas referências também relacionam o surgimento de casos de reação local ao tamanho das partículas em suspensão e ao aspecto viscoso do produto.

Concluindo o histórico das denúncias de irregularidades dos produtos, entre 1995 e 1998, chegaram ao INCQS 25 amostras com denúncias relacionadas à sua solubilidade e à formação de abscessos (Anexo 3). Nesses casos, o INCQS passou a analisar os produtos através dos testes preconizados pelas farmacopéias, exceto o ensaio para a determinação do tamanho da partícula em suspensão. Entretanto, no laudo final, constava que tais testes não respondiam a denúncia, e que o Instituto estava realizando pesquisas com vistas a avaliar a associação entre o tamanho das partículas em suspensão e as reações locais, bem como a definição de testes adequados para a detecção das irregularidades. Dessas 25 amostras, 16 não formavam suspensões estáveis ou simplesmente permaneciam em grandes aglomerados, impossibilitando o seu uso e a sua análise completa.

Em resumo, diante das evidências de ocorrência de reações adversas, após o uso de suspensão injetável, e da insuficiência de informações sobre os casos objeto das denúncias, e da revisão das publicações efetuada, optou-se por abordar o problema através da revisão sistemática da literatura.

REVISÃO SISTEMÁTICA

Aspectos gerais

A revisão bibliográfica tem sido uma importante atividade em todas as áreas das ciências. A revisão tradicional de pesquisa científica tem usado a forma de narrativa para sumarizar procedimentos e resultados de estudos sobre um tema específico, para tirar conclusões ou informações teóricas. Apesar deste tipo de revisão ter contribuído muito para o progresso de várias áreas, ela sofreu uma série de críticas. Primeiro, porque a revisão tradicional raramente consegue ser exaustiva com a inclusão de todos os estudos realizados. Na maioria da vezes, ela enfatiza estudos facilmente disponíveis, tais como aqueles publicados em jornais importantes. A outra crítica é que não existem critérios pré-estabelecidos para a seleção de estudos. A terceira crítica decorre de não ser aplicado nenhum método sistemático para decidir onde o peso da evidência se situa. A revisão sistemática veio então para contornar estes problemas (Slavim, 1995). Através dela, as distorções resultantes das sínteses dos dados das informações e das estimativas, provenientes do conjunto da literatura sobre um tema, podem ser minimizadas.

Atualmente, são publicados muitos artigos na área da Saúde. São cerca de 2 milhões de artigos, por ano, na literatura biomédica, publicados em cerca de 20.000 periódicos. Os profissionais em Saúde, os pesquisadores e os agentes de políticas públicas precisam “digerir” esta quantidade imensa de informações. E a revisão sistemática se propõe contribuir neste sentido, uma vez que ela integra informações, de modo eficiente, e provê dados para a tomada de decisão racional. Por isso, tornou-se, nos dias de hoje, uma atividade científica de valor inestimável (Mulrow, 1995, p 1).

Ao definir a revisão sistemática os autores enfatizam ora o método, ora os objetivos. Segundo Cook (1995), a revisão sistemática é a aplicação de estratégias científicas que limitam o viés na reunião sistemática, na avaliação crítica e na síntese de todos os estudos relevantes referentes a um tópico específico. Portanto, trata-se de uma revisão de estudos que faz uso de uma abordagem sistemática, com metodologia claramente definida, visando minimizar os erros nas conclusões. A estratégia de identificação de estudos, os critérios de inclusão e exclusão de estudos, e as variáveis a serem consideradas, devem ser explicitados na metodologia (Coutinho, 2002).

Segundo Jenicek (1989), revisão sistemática, no campo da Saúde, é uma integração sistemática e estruturada de informações de diferentes estudos sobre um dado problema,

com o objetivo de responder a questão original, ou uma busca de informações adicionais para a solução de problemas de Saúde.

A revisão sistemática pode ser qualitativa ou quantitativa (meta-análise). A meta-análise é a análise estatística que permite combinar e sintetizar os resultados de vários estudos (Coutinho, 2002). A meta-análise aumenta o poder e a precisão da estimativa dos efeitos do tratamento e dos riscos de exposições (Mulrow, 1995, p 7). Tanto na abordagem qualitativa como na quantitativa, os métodos explícitos usados limitam as distorções e conferem confiabilidade e acurácia aos resultados.

A seguir, apresenta-se a questão dos vieses e de validade da informação na revisão da literatura, e as etapas do processo de revisão sistemática.

A questão dos vieses

A revisão sistemática é uma pesquisa do tipo retrospectiva e, como tal, também sujeita aos mesmos vieses de outros tipos de estudos retrospectivos (Cook, 1995)

Segundo Felson (1992, p 885), viés é qualquer tendência na coleta, análise, interpretação, publicação ou revisão de dados que pode conduzir a conclusões sistematicamente diferentes da verdade. Felson (1992) afirma que este conceito pode ser estendido para os estudos de revisão sistemática, uma vez que a presença dos vieses pode distorcer os resultados. Os vieses podem ser divididos em três grandes áreas: busca de todos os estudos, seleção dos estudos e extração dos dados.

Felson (1992) define os seguintes vieses:

Viés de recuperação: é qualquer falha na captura de todos os estudos realizados sobre um tópico, e pode ocorrer em qualquer uma das etapas de busca de artigos.

Viés de publicação: é a tendência de se publicar apenas estudos com resultados estatisticamente significativos. Este viés pode ocorrer devido a:

✓ Autores: os autores dos estudos têm a tendência de enviar para publicação apenas os estudos com resultados estatisticamente significativos (Rosenthal, 1979; Easterbrook, 1991).

✓ Editores e revisores de jornais científicos: eles tendem a publicar estudos com resultados positivos. Por outro lado existe, por parte deles, também a tendência de não publicar artigos que vão contra interesses da classe dominante, ou que se contrapõem a estudos de cientistas renomados (Dickerson, 1990).

✓ Patrocinadores de estudos: eles podem interferir, causando o viés de publicação, na medida em que podem desencorajar a publicação de estudos com resultados que não correspondem às suas expectativas, ou aos seus interesses. Isto ocorre muito, segundo Felson (1992, p 887), quando o patrocinador é uma indústria farmacêutica.

Viés de idioma: ocorre quando há exclusão de artigos apenas por razões de idioma. Este tipo de viés pode modificar o resultado final da meta-análise. Grégoire et al (1995) observaram uma sinergia entre a restrição de se incluir, em estudos de meta-análise, apenas artigos publicados em inglês e o viés de publicação. Esses autores concluíram que os autores de países de língua inglesa tendem a publicar artigos com resultados negativos, ou sem significância estatística, em jornais locais e de pequena circulação. E concluíram, também, que os autores de países de língua não inglesa tendem a publicar artigos com resultados positivos, ou com significância estatística, em jornais de língua inglesa e os de resultados negativos, ou sem significância estatística, em publicações no próprio idioma.

Viés de indexação: ocorre porque, na busca de artigos publicados em bases de dados eletrônicas, são localizados apenas aqueles publicados em revistas indexadas, excluindo-se, portanto, aqueles publicados em revistas não indexadas.

Viés de busca: ocorre quando a busca de artigos é inadequada ou incompleta.

Viés de referência: é a tendência de que certos estudos são citados em listas de referência e outros, não.

Viés de publicação múltiplas: ocorre quando o resultado de um estudo é publicado muitas vezes, ou seja são publicados vários artigos referentes ao mesmo estudo. Logo, este estudo tem uma probabilidade maior de ser selecionado do que outro estudo publicado apenas uma vez. As publicações múltiplas podem induzir a distorções, quando elas não têm o mesmo primeiro autor, ou quando a publicação de um artigo não se referencia aos outros anteriormente publicados.

Viés do uso múltiplo dos participantes do mesmo estudo: ocorre quando os mesmos participantes são relatados em dois estudos separados, quando na verdade fazem parte de um mesmo estudo.

Viés de critério de inclusão: é um viés de seleção. Ocorre quando o investigador estabelece critérios de inclusão sem realizar uma revisão preliminar da literatura e exclui estudos importantes. Para evitar este viés deve-se ter um bom conhecimento do tema de interesse.

Viés do seletor: é um viés de seleção e ocorre quando os critérios de inclusão e exclusão não estão bem definidos, dando margem à subjetividade na seleção.

A questão da validade

É amplamente reconhecido que o ponto crítico da revisão sistemática é a sua validade. Nas décadas de 1970 e 1980, os pesquisadores se preocuparam em sistematizar as etapas da revisão necessárias para minimizar os viesés, e os erros aleatórios da pesquisa bibliográfica, e só posteriormente se voltaram para o problema da baixa qualidade científica dos artigos de revisão. Avaliar a validade da revisão sistemática, consiste em discutir as possíveis fontes de viesés tanto dos artigos publicados como da própria revisão sistemática (Mulrow & Oxman, 2002).

A validade da revisão sistemática depende da obtenção de uma amostragem completa de todos os estudos sobre um determinado tema, pois a obtenção de uma amostragem incompleta será fatalmente enviesada. O ideal é realizar uma busca de todos os estudos e depois resumi-los, um a um. Os viesés podem ocorrer nas fases de busca bibliográfica, de seleção dos estudos encontrados e de extração dos dados (Felson, 1992, p 886).

Segundo Mac Arthur et al (1995), o maior perigo para a validade interna de qualquer estudo é o erro sistemático (viés). Para eles, existem três características importantes do estudo onde o controle dos viesés é fundamental, que são: o tipo de seleção dos participantes, a perda de participantes durante o estudo, e a avaliação do desfecho.

A avaliação da validade dos estudos serve também de subsídio para a seleção de artigos, para a explicação da possível heterogeneidade entre os mesmos, para a análise da sensibilidade do estudo e como peso na análise estatística do resultado do estudo (Mulrow & Oxman, 2002).

Etapas

A revisão sistemática qualitativa e quantitativa (meta-análise) compartilham as mesmas etapas, com exceção da análise estatística (medida sumário) que é feita apenas pela meta-análise. As etapas são, de um modo geral, as mesmas de qualquer pesquisa, ou seja, formulação de hipóteses, coleta e análise dos dados, segundo um protocolo pré-definido, e apresentação dos resultados acompanhados de uma discussão. Na revisão sistemática, esse processo consiste em definir com clareza os objetivos, as variáveis de interesse, a estratégia

de identificação de estudos, os critérios de inclusão/exclusão de estudos , e a avaliação da sua qualidade metodológica (Coutinho, 2002).

As etapas descritas a seguir provém do Cochrane Reviewers' Handbook (Mulrow & Oxman, 2002) e de outras fontes (Coutinho, 2001; Coutinho, 2002)

Primeira etapa – Desenvolvimento do protocolo

O preparo de uma revisão é complexo, e compreende muitos julgamentos e decisões sobre o processo e os recursos necessários. Ele deve ser rigoroso e o mais bem definido possível. As mudanças no protocolo devem ser bem documentadas e registradas, e a análise de sensibilidade do impacto (robustez dos resultados) de tais decisões sobre os resultados da revisão devem, sempre que possível, serem feitos.

A elaboração do protocolo que começa com a definição de um problema e a formulação de uma pergunta específica sobre um certo tópico. Em seguida, o protocolo deve descrever os passos que serão seguidos para responder esta pergunta (Coutinho, 2002).

Breve revisão sobre o tema: deve ser uma síntese das questões biológicas e assistenciais envolvidas no tema. As justificativas para a revisão devem ser claras e racionais.

Objetivos: o objetivo primário deve deixar claro qual a intervenção em foco, e o problema envolvido. As hipóteses explicativas devem ser apresentadas .

Critérios de seleção:

- ✓ Tipos de estudo: deve-se estabelecer os delineamentos dos estudos a serem incluídos, como, ensaios clínicos randomizados, ou duplo cegos, etc
- ✓ Tipo de participantes
- ✓ Tipo de intervenção e exposição
- ✓ Medidas de desfecho

Estratégias de busca para identificação dos estudos: as fontes de dados para identificar os estudos devem ser apresentadas de forma resumida, inclusive os bancos de dados bibliográficos, as listas de referência de artigos e de livros, os anais de conferências, os contatos pessoais com peritos ou com organizações da área. Os bancos de dados, os termos

usados para a busca, e as limitações da mesma (por exemplo, idioma) devem ser explicitados, assim como as buscas manuais. A busca deve ser a mais atualizada possível.

Métodos de revisão: inclui o método usado para aplicar os critérios de seleção (por exemplo, número de revisores, independência entre eles); os critérios usados para avaliar a qualidade dos estudos e como serão aplicados; como os dados serão obtidos e sintetizados; as estatísticas usadas, e as análises de sensibilidade.

Bibliografia adicional: outras referências relevantes que não aquelas objeto da revisão.

Agradecimentos: a organizações ou a indivíduos cuja contribuição justifique serem incluídos nessa seção.

Conflito de interesse: qualquer conflito de interesse capaz de influenciar o julgamento dos revisores deve ser registrado, incluindo os financeiros, pessoais, políticos ou acadêmicos.

Segunda etapa - Identificação e seleção de estudos

É uma das chaves para distinguir a revisão sistemática da tradicional. A pesquisa no Medline recupera 30 a 80% dos artigos, a depender da área. Por isso, a pesquisa não deve ser restringir a uma única base de dados eletrônica. As referências em outros idiomas que não o inglês estão sub-representadas no Medline. Deve-se portanto usar múltiplas fontes e múltiplas estratégias de busca. As principais fontes são: registros especializados dos *Collaborative Review Groups* da *Cochrane Collaboration*; checagem de listas de referência também chamadas de busca de citações (inclusive as revisões sistemáticas, ou não); comunicação pessoal sobre novos ou antigos ensaios nunca publicados, teses, anais de conferências, relatórios técnicos, cartas; bases de dados eletrônicas (*The Cochrane Controlled Trials Register, Medline, Embase, Scisearch*, registros de ensaios clínicos); busca manual (exame de periódicos).

Inicialmente se procede à leitura dos títulos e dos resumos para determinar se o artigo preenche os critérios. Se, dadas as informações disponíveis, o artigo não preenche os critérios definidos ele deve ser rejeitado. Caso haja dúvidas, deve-se ler o texto. Os dados e os termos usados em cada busca, assim como o material recuperado, devem ser registrados em cada busca.

Todos os artigos não rejeitados devem ser submetidos a extração formal. Esta avaliação deve ser feita por, pelo menos, dois investigadores, de modo independente. Os estudos selecionados pelos dois investigadores devem ser confrontados e, havendo discordâncias, as mesmas devem ser discutidas, buscando-se um consenso. Deve-se decidir sobre o perfil dos extratores, mas é recomendável que pelo menos um deles não seja especialistas para que não haja viés. É objeto de decisão se haverá, ou não, mascaramento dos títulos e autores. É recomendável realizar um piloto numa amostra de 10 artigos, para testar os critérios de inclusão, e para treinamento de pessoal, e avaliar o questionário (instrumento de extração da informação dos artigos). Na seleção de estudos devem ser considerados os seguintes aspectos

- ✓ Tipo de desenho
- ✓ Período de cobertura
- ✓ Idioma
- ✓ Tamanho amostral e tempo de seguimento
- ✓ Similaridade entre participantes e variáveis
- ✓ Qualidade do estudo

Terceira etapa – Extração da informação

Deve ser feita através de um formulário apropriado, adaptado a cada caso, e elaborado com cuidado. Ele serve como representação visual dos dados; representa o histórico das decisões (e mudanças de decisão) tomadas ao longo da revisão; e permite fazer a análise. O formulário pode ser eletrônico ou em papel, e cada tipo apresenta suas vantagens. É possível usar um processo de extração duplo, com avaliações independentes de cada estudo. Há vários programas gerenciadores de dados que podem ser usados, e há os que auxiliam a conversão dos arquivos de dados para as necessidades da análise.

Para a elaboração do formulário de extração de dados deve-se ter clareza da quantidade de informação necessária à revisão. É preciso reservar espaço para a identificação do revisor; para a numeração da versão do formulário; para a numeração de identificação do estudo.

Ao avaliar cada estudo, é preciso codificar as características dos mesmos sobre: métodos, participantes, intervenções e desfechos. Os dados coletados devem estar diretamente ligados às questões da revisão em causa, e às estratégias de análise. O formato deve facilitar a entrada no banco de dados.

É importante que a elaboração de códigos seja acurada; a codificação não deve confundir o extrator de dados. Deve haver instruções, e regras para decisão, sobre o formulário de coleta.

Os formulários devem ser sempre submetidos a teste, com uma amostra representativa dos estudos. O piloto permite identificar questões ausentes e suprimir as supérfluas; melhorar as instruções; fazer com que os revisores opinem, e entrem em acordo, sobre o conteúdo e as instruções. Pode ser necessário mais de um teste piloto.

Deve haver discussão entre os revisores, sobre as divergências, e a busca do consenso. Pode-se lançar mão de um árbitro independente. A avaliação da confiabilidade deve ser efetuada durante todo o projeto. Pode-se avaliar a confiabilidade para tópicos selecionados, por exemplo, os desfechos ou a validade.

As vezes é preciso contatar os investigadores, uma vez que as informações publicadas não contém todos os dados necessários.

Quarta etapa – Avaliação da qualidade dos estudos

Avaliar a qualidade de cada estudo que será sumarizado na revisão sistemática é necessário para minimizar os vieses na condução da revisão, aumentando o potencial de comparação e servindo de guia para a interpretação dos achados. Os fatores que justificam a avaliação são aqueles relacionados à validade externa (generalização), validade individual dos estudos, e as características do delineamento do estudo que podem afetar a interpretação dos resultados. No contexto da revisão sistemática, a validade do estudo é verificar se o estudo foi delineado e conduzido de forma a prevenir os vieses. A variação na validade pode explicar a variação nos resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática. Quanto maior for o número de estudos rigorosos na revisão, o seu resultado estará mais próximo do valor verdadeiro. A análise quantitativa de resultados de estudos com validade variável pode resultar em conclusões *falsas positivas* ou *falsas negativas*. A avaliação da qualidade dos estudos deve ser feita por pelo menos dois revisores, e eles devem decidir se a avaliação será do tipo mascarada para o nome dos autores, instituições, jornais e resultados do estudo.

Quinta etapa - Análise dos resultados e conclusões

Deve-se incluir a qualidade geral dos estudos e também as falhas de cada um deles. Os critérios explícitos para avaliar a qualidade de cada estudo devem ser referidos, incluída a pontuação obtida com a aplicação de cada critério.

É preciso descrever as características dos estudos incluídos e dos excluídos; as características chave dos participantes dos estudos, das intervenções e dos desfechos medidos; e as diferenças importantes entre os estudos.

Ao apresentar os resultados deve-se fazer um sumário dos principais achados da revisão e a análise de sensibilidade. Os resultados dos estudos individuais devem ser incluídos. Deve-se evitar inferências nesse tópico, e confundir “ausência de evidência de efeito” com “evidência de ausência de efeito”.

Na meta-análise deve-se realizar a análise estatística dos resultados dos estudos com o propósito de combinar esses achados em medidas únicas (medidas sumário) de associação (Risco Relativo ou Odds Ratio) desde que os estudos sejam combináveis.

Existem alguns métodos de combinação dos resultados dos estudos para a obtenção das medidas-sumário, entre eles, o de *Mantel-Haenszel* e de *Peto*. A característica principal desses métodos é a ponderação dos resultados dos estudos pelo inverso das suas variâncias. Portanto, os estudos com amostras maiores, que costumam ter variância menor, terão maior peso no cálculo da medida-sumário (Coutinho, 2002).

Como foi visto anteriormente, um componente importante da revisão é a identificação de estudos relevantes e o viés de publicação pode interferir na busca deles (Mulrow & Oxman, 2002). Na meta-análise, o método para o diagnóstico de vieses mais utilizado é o *Gráfico em funil*. Este método investiga todo tipo de viés que se associe com o tamanho da amostra. Ele se baseia no fato de os resultados obtidos em estudos com pequenas amostras apresentarem maior variabilidade do que aqueles obtidos a partir de amostras maiores. Espera-se que os resultados sejam mais dispersos na parte inferior do gráfico (onde estão os estudos menores) do que na parte superior (onde estão os estudos maiores). Se alguns estudos com amostras pequenas não forem identificados, uma figura assimétrica é obtida (Coutinho, 2002).

As principais fontes de assimetria são (Mulrow & Oxman, 2002):

- ✓ Viés de seleção: viés de publicação (idioma, citação, publicação)
- ✓ Baixa qualidade metodológica dos estudos pequenos: estudos pequenos são, em média, conduzidos e analisados com menor rigor metodológico do que os estudos grandes e estudos com menor qualidade metodológica tendem a mostrar efeitos maiores
- ✓ Heterogeneidade real: tamanho do efeito difere dependendo do tamanho do estudo (por exemplo, estudos menores com intervenção diferente daquela nos estudos maiores), estudos menores conduzidos com pacientes distintos (de maior risco do que aqueles dos estudos maiores)
- ✓ Artefato
- ✓ Acaso

As limitações do método do *Gráfico em funil* são a subjetividade na interpretação da figura, e de só poder ser utilizado em meta-análises com um número de estudos grande o suficiente para permitir a visualização do formato do funil.

Deve ser feita, também, a avaliação da homogeneidade para verificar se os resultados dos estudos não diferem muito e portanto podem ser combinados numa medida única. Essa avaliação é feita através de testes estatísticos: para heterogeneidade (método de Mantel-Haenszel, método de Peto, método geral baseado na variância, método de DerSimonian e Laird), para homogeneidade (OR Mantel-Haenszel)

A discussão deve incluir breves comentários sobre as limitações dos estudos incluídos e da revisão, e ainda comparações dos resultados da revisão frente a prática clínica e a outras evidências.

O objetivo primário da revisão sistemática é apresentar informação e não sugestões. As implicações para a prática e para a pesquisa não devem ser ambíguas ou vagas, ou ir além dos objetivos da revisão. As opiniões sobre pesquisas futuras podem ser sugeridas.

Concluindo, a revisão sistemática refina as informações, permite estabelecer a consistência dos achados científicos, e a possibilidade de os mesmos serem, ou não, aplicados/generalizados para populações, contextos ou variações de tratamento. Ela é usada pelos pesquisadores para identificar, justificar e aprimorar as hipóteses dos estudos; reconhecer e evitar os erros de trabalhos anteriores; estimar tamanho de amostras; descrever

importantes efeitos adversos, ou secundários, que justifiquem considerações em estudos futuros (Mulrow,1995, p 2).

Segundo Coutinho (2002), algumas críticas têm sido feitas ao uso geral da meta análise, mais especificamente quando aplicada aos estudos não-experimentais. Essas críticas, em parte, estão relacionadas aos aspectos metodológicos inerentes aos desenhos dos estudos sobre os quais a meta-análise se constrói, às violações dos seus princípios metodológicos básicos ou aos procedimentos metodológicos considerados inadequados em meta-análise. Porém a meta-análise não está isenta de problemas, pois ela é feita sempre depois que os dados foram coletados, e, portanto, suscetível aos vieses da pesquisa retrospectiva. Pode ocorrer que as meta-análises referentes a um mesmo tema tenham conclusões diferentes. Apesar das críticas, a meta-análise tem sido considerada, por alguns autores, como um dos mais importantes avanços na metodologia da pesquisa clínica com a incorporação dos conhecimentos produzidos pelas revisões sistemáticas/meta-análise. Coutinho (2002) afirma que Liberati lembra aos críticos dessa metodologia que a única alternativa às revisões sistemáticas/meta-análise é efetuar revisões não sistemáticas, cujas subjetividade e falta de critérios bem definidos são um terreno fértil para conclusões de pouca aplicação prática, ou erradas.

JUSTIFICATIVA

A benzilpenicilina benzatina é o antibiótico de eleição, na prática médica, para algumas doenças graves, que atingem grande parte da população, principalmente a população carente, infantil e adulta, como é o caso da febre reumática e da sífilis.

O conjunto das denúncias e resultados laboratoriais obtidos, demonstra claramente a existência de problemas no produto suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina produzida por diferentes fabricantes.

O levantamento preliminar de informações sobre as reações adversas locais, após o uso de benzilpenicilina benzatina, na literatura internacional, não dava conta da magnitude do problema quanto ao número e gravidade dos casos, bem como da etiologia dos mesmos.

Com relação à qualidade do produto, até o presente momento, a única alternativa para explicar os eventos adversos relaciona-se ao tamanho de partículas da suspensão injetável, uma vez que parece haver respaldo na literatura com relação aos limites de seu tamanho e da associação com as reações locais .

Há indícios de os casos de reações adversas não alérgicas por benzilpenicilina benzatina ocorridas no País, não terem sido objeto de descrição, avaliação e divulgação, em profundidade proporcional à gravidade do dano em questão. Há evidências, também, de que a literatura internacional sobre o tema está dispersa.

Por essas razões, o presente estudo é uma avaliação das reações adversas locais, após a injeção de benzilpenicilina benzatina, cujos objetivos são apresentados a seguir.

OBJETIVO GERAL

Avaliar as reações adversas não alérgicas da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina, bem como a etiologia das mesmas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever as reações adversas registradas quanto às características clínicas, ao local e ao período de ocorrência
- ✓ Descrever as causas prováveis levantadas pelos autores dos artigos
- ✓ Apontar sugestões para a realização de estudo epidemiológico sobre as reações adversas não alérgicas, visando o aprofundamento do conhecimento sobre a magnitude, gravidade e causas prováveis das ocorrências das mesmas no país
- ✓ Apontar sugestões para a realização de estudos experimentais em animais, ou *in vitro*, com vistas a incluir novas especificações na monografia da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina

METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão sistemática qualitativa da literatura em bases de dados eletrônicos, e outras fontes, das reações adversas não alérgicas à suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina.

ESTRATÉGICA DE BUSCA

Pesquisa eletrônica: Identificação do artigos referentes às reações adversas da benzilpenicilina benzatina, na base de dados eletrônica, Medline.

Fontes complementares:

- ✓ agências reguladoras internacionais na área de medicamentos (cópia do e-mail, Anexo 7);
- ✓ fabricantes da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina (copia do fax, Anexo 6);
- ✓ literatura específica na área de farmacologia e tecnologia farmacêutica;
- ✓ referências bibliográficas de artigos de revisão, capítulos de livros e outros materiais;

Palavras-chaves utilizadas na pesquisa :

- ✓ “penicilin G benzathine”
- ✓ “benzilpenicillin benzathine”
- ✓ “penicillin G and skin and not allergic”
- ✓ “penicillin G benzathine and skin and nor allergic”

Os artigos deverão estar publicados em português, espanhol, inglês e francês, no período compreendido entre 1952 (ano de início da comercialização da benzilpenicilina benzatina) e Junho de 2001. Os artigos publicados em outros idiomas , cujos títulos e/ou resumos em inglês, francês, espanhol ou português indicarem relevância para esta revisão, serão listados e encaminhados para a tradução por profissionais capacitados.

Os artigos deverão estar publicados em português, espanhol, inglês e francês, no período compreendido entre 1952 (ano de início da comercialização da benzilpenicilina benzatina) e Junho de 2001. Os artigos publicados em outros idiomas , cujos títulos e/ou resumos em inglês, francês, espanhol ou português indicarem relevância para esta revisão, serão listados

e encaminhados para a tradução por profissionais capacitados.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO, PARTICIPANTES E DESFECHO

Critérios de Inclusão

Com relação ao tipo de desenho:

- ✓ artigos originais de estudos experimentais do tipo ensaio clínico;
- ✓ artigos originais de estudos observacionais do tipo coorte, caso-controle, survey, séries de casos e relatos de casos;
- ✓ artigos de revisão;

Com relação ao objeto de estudo:

- ✓ Frequência e caracterização das reações adversas não alérgicas, em humanos;
- ✓ Eficácia e efetividade da benzilpenicilina benzatina relacionadas ao tamanho de partícula, em humanos;
- ✓ Acidentes devido ao tratamento com penicilina;
- ✓ Precauções, prevenções e advertências quanto ao modo de aplicação da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina;
- ✓ Cumprimento das prescrições/ falhas de tratamento;
- ✓ Revisão sobre reações adversas não alérgicas após uso de suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina;
- ✓ Eficácia e efetividade avaliadas em ensaios clínicos randomizados ou estudos de coorte.

Critérios exclusão

- ✓ artigos sobre efeitos adversos da benzilpenicilina benzatina em forma farmacêutica diferente da suspensão injetável;
- ✓ artigos cujo efeito adverso estudado é somente do tipo reação alérgica;
- ✓ estudos observacionais ou experimentais que tratam exclusivamente da eficácia/efetividade, exceto ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte;
- ✓ Revisão sobre tratamento das doenças com indicação de uso de benzilpenicilina benzatina (febre reumática, sífilis e difteria, etc.);
- ✓ Frequência e caracterização das reações adversas locais, em animais de experimentação;

- ✓ Eficácia e efetividade da benzilpenicilina benzatina relacionados ao tamanho de partícula, em animais de experimentação.

Tipos de participantes

Indivíduos de todas as faixas etárias com indicação terapêutica de tratamentos com suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina.

Tipos de desfecho

Sinais: vermelhidão, abscesso, necrose, isquemia, edema (descrição e frequência);

Sintomas: dor (descrição e frequência);

Comportamento: abandono de tratamento, uso de analgésicos/antiinflamatórios (descrição e frequência);

Exames complementares: anatomia patológica, angiografia, ensaios químicos, físicos, físico-químicos e biológicos do produto.

CUIDADOS COM OS VIÉSES

Além dessa revisão, o tema do presente estudo vem sendo objeto de investigação da autora nos últimos anos, tendo-se acumulado uma quantidade grande de informações capazes de auxiliar na elaboração dos critérios de seleção os mais claros e precisos possíveis. Durante esse período surgiu uma hipótese para a etiologia das reações adversas não alérgicas, mas cuidou-se para que isso não interferisse na seleção do material, criando-se critérios de identificação, de busca e de seleção bem abrangentes que possibilitassem a captação de informações de causas alternativas. Os critérios de inclusão foram minimamente restritivos incluindo, na etapa de identificação de artigos, todos os tipos de delineamentos.

Os vieses possíveis identificados foram os seguintes: de publicação, de idioma, de indexação, de critério de inclusão e de selecionador.

A natureza do tema proposto envolve muitas questões específicas, e exigem a busca de informações em outros tipos de fontes. Este tema é um exemplo clássico onde o viés de **publicação** tem uma probabilidade grande de ocorrer, por se tratar de um resultado negativo (reação adversa). Há tendência em não serem publicados artigos em revistas indexadas. O modo de minimizar este viés é através da busca de estudos não publicados sobre o tema, o que na prática pode-se revelar muito difícil.

Uma importante estratégia para identificar estudos de reações adversas aos medicamentos é estabelecer contato com os fabricantes, pois eles detêm toda a história de fabricação de seus

produtos. Além disso, as grandes empresas recebem, registram e notificam as reações adversas ao Centro Internacional de Notificação Espanhola de Reações Adversas, da OMS, sediado em Genebra. Foram contactados os 22 produtores da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina, registrados na Anvisa (Anexo 1), através de fax (Anexo 6). A cópia do fax foi, também, enviada pelo correio, por correspondência registrada. Nele solicitavam-se informações sobre reações adversas ao produto, informava-se que se tratava de um projeto de dissertação de mestrado, que não seriam divulgados os nomes dos produtos, e que seria enviada a eles cópia do relatório do estudo. O documento foi assinado por dois pesquisadores do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde (DEMQS/ENSP) e pela autora.

Outra estratégia foi solicitar informações às agências reguladoras internacionais de medicamentos. Este contato foi feito através de e-mail enviado em nome da direção do INCQS (Anexo 7) para os diretores das agências americana, canadense, alemã, japonesa e francesa, com solicitação das especificações sobre a suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina, e informações sobre a ocorrência das reações adversas. O contato com a coordenação de farmacovigilância de Cuba foi feito verbalmente.

Nesta fase, outro viés potencialmente relevante é o de **idioma** que acarreta a exclusão de estudos importantes. No presente trabalho não houve nenhuma restrição a priori com relação ao idioma.

Com relação ao viés de **indexação**, para evitar equívocos, e os problemas causados pela diversidade de formas de indexação dos artigos, utilizaram-se palavras-chaves genéricas, não restritivas, num esforço de captação de todos os estudos existentes.

Na fase de seleção dos artigos, pode ocorrer o viés de **critério de inclusão**. Para evitá-lo, os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos após uma revisão preliminar da literatura.

Para evitar o viés do **selecionador**, os artigos listados foram selecionados por duas revisoras, de forma independente.

Através das decisões acima, acreditava-se poder evitar, ao máximo, os vieses deste estudo.

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO QUALITATIVA (IAQ)⁹

Conceituação do instrumento

Na tentativa de manter a integridade das informações extraídas, e minimizar as dificuldades que ameaçam a qualidade da informação, foi elaborado um instrumento para a extração e registros de dados de forma segura. Este instrumento foi concebido, também, para avaliar os diferentes tipos de desenho de estudo, e tem itens exclusivos dependendo do tipo de desenho. Inicialmente, os aspectos a serem analisados seriam:

qualidade dos estudos propriamente dita;

qualidade dos métodos de análise utilizados por diferentes pesquisadores;

informações sobre as reações adversas não alérgicas após o uso de suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina;

etiologia das reações adversas não alérgicas.

Para que a forma de utilização do IAQ na extração de dados fosse padronizada, foi elaborado um manual explicativo (Instruções para o Preenchimento do IAQ, Anexo 9). Nele, estão as instruções gerais sobre os procedimentos e as instruções específicas de cada seção do IAQ.

Estrutura do instrumento

Este instrumento foi construído baseado nas considerações teóricas de Oxman e Guyatt (1991), acerca do desenvolvimento de critérios para avaliação de qualidade da literatura. O instrumento possui seis seções:

Identificação do artigo (itens 1 a 7): título e autores, nome do periódico, país, data de publicação e especialidade principal do periódico. Nesta seção foram incluídos, também, itens para avaliar a abrangência e a atualidade da revisão bibliográfica dos artigos, e o tipo de instituição envolvida.

Características metodológicas do estudo (itens 8 a 14): tipo de desenho do estudo, principais medidas, análise estatística, identificação e estratégia de minimização de vieses e de confundimentos.

Características gerais da amostra (itens 15 a 21): os itens abordam dados referentes ao método de seleção de participantes, período do estudo, base populacional, tamanho de amostra, faixa etária, sexo, nacionalidade.

⁹ Anexo 8

Características específicas das reações adversas (itens 22 a 25): os itens 22 e 23 têm como objetivo avaliar os sinais e os sintomas característicos das reações adversas não alérgicas a benzilpenicilina benzatina. Para os relatos de casos e as séries de casos o espaço destina-se às descrições dos relatos, e para os estudos epidemiológicos o espaço destina-se à distribuição de frequência das diversas manifestações clínicas e laboratoriais das reações. Existe um item referente à indicação terapêutica, para avaliar a qualidade dos estudos quanto a relação entre o diagnóstico e a terapêutica.. Há um item referente à via de administração, para avaliar a capacidade dos estudos de focalizar o problema na sua especificidade.

Características específicas dos fatores associados às reações adversas (item 26): este item tem como objetivo avaliar as prováveis causas do surgimento das reações adversas não alérgicas após o uso da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina, e os motivos que levaram os autores às suas conclusões. Este item é importante para a orientação de pesquisas futuras sobre a etiologia das reações adversas, bem como de estudos referentes às novas especificações para os produtos comercializados.

Observações (item 27): este espaço final é destinado a informações relevantes constantes nos artigos e que não estejam contempladas no corpo do instrumento, informações essas que contribuam para a elucidação das causas, ou da caracterização do problema em foco.

Validade interna do Instrumento de Avaliação Qualitativa (IAQ)

Para avaliar a validade de face/conteúdo do instrumento, este foi submetido a sete especialistas. Para tal, foram convidados professores, com Mestrado ou Doutorado, do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ). Dos dez professores convidados, sete participaram da avaliação. Para as respostas, utilizou-se uma adaptação do questionário desenvolvido e validado por Oxman et al (1991). O questionário possui doze itens cuja pontuação varia de zero a sete, e está apresentado no Anexo 10.

Segundo Streiner & Norman (1989), a conceituação, a geração e seleção dos itens, a formação de escalas e a validação por meio de testes de confiabilidade e validade são etapas imprescindíveis à construção de instrumentos para avaliação qualitativa.

O manual de Instruções para o Preenchimento do IAQ (Anexo 9) também foi avaliado na validação do IAQ.

IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DE ARTIGOS

Os artigos foram identificados pela revisora MCCM, no Medline, no período de 1966-2001, de acordo com as palavras-chaves já mencionadas. Todos os resumos dos artigos identificados, independente do seu idioma, foram listados. As listas obtidas foram confrontadas e, após a exclusão dos artigos comuns, obteve-se uma única lista de resumos.

A partir dessa lista, as revisoras MCCM e SR selecionaram os artigos a serem lidos. As referências bibliográficas dos mesmos foram examinadas e os artigos pertinentes, não capturados através da busca eletrônica, foram identificados e localizados para esgotar a busca.

Em caso de discordância, a decisão final foi feita através de discussão, entre as revisoras para a obtenção do consenso.

O PILOTO

O piloto consistiu no exame/seleção de cerca de 10% dos artigos encontrados na busca eletrônica, com ênfase no objeto do estudo.

Essa fase foi fundamental para o desenvolvimento posterior do projeto. Após a realização do piloto, optou-se por limitar a avaliação aos *relatos de casos* e *séries de casos*. As justificativas para essa decisão serão apresentadas no capítulo Resultados

EXTRAÇÃO DA INFORMAÇÃO

Todos os artigos constantes da lista final foram, de forma independente, lidos pelas duas extratoras, MCCM e SR, que preencheram o Instrumento de Avaliação Qualitativa. As informações obtidas foram comparadas e lançadas em banco de dados.

ANÁLISE DE DADOS

Para análise dos dados coletados, a partir das respostas lançadas no IAQ, foram construídos três bancos de dados interligados, baseado no programa Epi info, versão 6,04d. O primeiro denominado IAQ, contém informações gerais do artigo, o segundo IAQR, dados sobre os casos, e o terceiro (IAQSS) é específico para as informações sobre os sinais e sintomas das reações adversas de cada caso.

RESULTADOS

Como apresentado anteriormente, o objeto de interesse desse estudo são os efeitos adversos não alérgicos à suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina, bem como a etiologia dos mesmos, com o objetivo de se obter uma síntese dos resultados de estudos. Pretende-se verificar se os estudos analisados sustentam a hipótese levantada da existência da associação entre o surgimento das reações adversas e o tamanho das partículas dos produtos comercializados, e se trazem à luz outras hipóteses explicativas. E finalmente, espera-se que a revisão sistemática aponte evidências no sentido da necessidade da realização, ou não, de um estudo observacional do tipo coorte, ou experimental do tipo ensaio clínico.

VALIDADE DO INSTRUMENTO

Os resultados da avaliação da validade de face/conteúdo do instrumento de avaliação qualitativa (IAQ) realizada pelos sete especialistas, com base no questionário de validação (Anexo 10), estão apresentados na Tabela 2.

Como pode ser observado, o instrumento obteve uma avaliação percentual que variou de 64,3% a 90,0% conforme o avaliador, com média global de 75,7%, satisfatória de acordo com o ponto de corte sugerido por Streiner & Norman (1989, p 90) para a confiabilidade, pois permite classificar o instrumento como tendo requisitos acima do mínimo necessário para a sua utilização. Segundo estes autores, *a validação de um instrumento por parte de especialistas é um aval sobre as inferências que serão feitas com base nos achados observados.*

Entre os doze critérios de avaliação do instrumento, três (“Informações disponíveis”, “Domínio único a ser mensurado” e “Abrangência dos componentes”) obtiveram média inferior a cinco, índice considerado por Oxman et al (1991) como mínimo.

Com relação ao critério “Abrangência dos componentes” (item nº 10), quatro dos avaliadores não responderam, mas deixaram claro, como observação/comentários, que tal fato foi devido ao distanciamento deles (epidemiologistas) dos temas “medicamentos” ou “reações adversas”. Pode ser que as notas abaixo de 6, conferidas pelos avaliadores a esse critério, sejam resultado desse distanciamento.

Já com relação ao critério “Domínio único a ser mensurado”, os avaliadores fizeram algumas sugestões e comentários, o que provocou modificações no Instrumento de

Avaliação Qualitativa. As alterações mais importantes sugeridas pelos avaliadores foram: a introdução de um item sobre a abrangência e a atualidade das revisões bibliográficas dos artigos; a não inclusão de faixas etárias pré-estabelecidas; o desdobramento do item sobre os tipos de reações adversas, sendo um deles específico para relato de casos, e outro para os estudos observacionais e experimentais; e, por fim, a introdução de um item sobre evolução e seqüelas das reações adversas.

Na avaliação do critério “Informações disponíveis”, a maioria dos avaliadores entenderam que seria freqüente a busca de informações não contidas nos artigos selecionados. Apenas um dos avaliadores comentou que seriam necessário conhecimentos em epidemiologia; nenhuma sugestão foi mencionada para a superação do problema. A crítica foi acatada, com a expectativa de que a qualidade do presente trabalho não seria comprometida.

TABELA 2
VALIDADE DE FACE/CONTEÚDO DO IAQ

Critérios	Avaliador							Média
	1	2	3	4	5	6	7	
1 – Aplicabilidade Ampla	5	7	5	-	-	5	5	5,40
2 – Uso por especialista	6	7	-	5	6	5	6	5,83
3 – Clareza	6	7	5	6	5	5	4	5,43
4 – Instruções adequadas	6	7	5	6	7	5	5	5,86
5 – Informações disponíveis	4	3	3	2	6	-	6	4,00
6 – Decisões subjetivas	6	6	5	6	6	4	5	5,43
7 – Possibilidades de vieses	5	6	5	7	5	5	4	5,28
8 – Domínio único a ser mensurado	5	7	3	5	5	4	5	4,86
9 – Itens redundantes/ desnecessários	7	7	-	7	7	6	3	6,17
10 – Abrangência dos componentes	3	-	6	-	-	-	4	4,33
11 – Opções de respostas disponíveis	5	6	5	6	5	5	4	5,14
12 – Poder discriminativo	5	6	3	6	-	-	5	5,00
Soma	63	69	45	56	52	44	56	
Média por avaliador	5,25	6,27	4,5	5,6	5,78	4,89	4,67	5,28
Percentual	75,00	89,57	64,28	80,00	82,57	69,85	66,71	75,42

BUSCA BIBLIOGRÁFICA E DE DADOS SOBRE A INCIDÊNCIA

A principal fonte de artigos foi o Medline, utilizando-se palavras-chaves genéricas. Isso porque uma busca preliminar com palavras-chaves mais restritas, tais como, *penicillin G benzathine and skin and not allergic* e *penicillin G and skin and not allergic*, não permitiu identificar qualquer artigo. Outra premissa estabelecida foi a de que a pesquisa bibliográfica a ser realizada deveria ser a mais abrangente possível, incluindo todos os tipos de desenho epidemiológico, bem como os artigos de revisão, comentários e cartas que

tratassem do tema *reações adversas não alérgicas*. Esta opção deveu-se ao fato de que, numa revisão anterior da literatura, foram encontrados apenas relatos de casos, não sendo capturado nenhum outro tipo de delineamento epidemiológico, indicando escassez de estudos observacionais ou experimentais, e um tema estudado de modo suficiente.

A busca de artigos e de informações sobre a incidência de reações adversas, nas fontes complementares, não forneceu os resultados esperados. No contato com os fabricantes, tomou-se o cuidado de preservar a identificação dos produtos e dos produtores, na expectativa de não inibir o envio de informações. Mas nenhum dos 22 fabricantes de produtos com benzilpenicilina benzatina enviou qualquer informação sobre esse tema, e apenas 24% deles responderam para informar que não fabricavam o produto, ou que não havia registros de reclamações de reações adversas não alérgicas.

Já com relação às agências reguladoras internacionais, o retorno das informações foi bem abaixo do esperado. A expectativa era de que, uma vez a solicitação sendo feita pelo instituto de referência da agência reguladora brasileira, as informações seriam enviadas. O único contato internacional frutífero foi com Cuba, apesar de a resposta ter sido parcial, pois as informações sobre as especificações do produto não foram enviadas. A Coordenadora de Farmacovigilância de Cuba relatou as notificações das reações adversas da benzilpenicilina benzatina, recebidas entre janeiro de 2000 a setembro de 2001, perfazendo um total de 182, sendo que 14,3 % delas são presumivelmente associados à reações adversas não alérgicas do tipo comprometimento isquêmico no local da aplicação (Tabela 3).

TABELA 3
 NOTIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS DA BENZILPENICILINA
 BENZATINA, CUBA, JANEIRO/2000 - SETEMBRO/2001* (N=182)

Sinais/Sintomas	Número de Notificações	Sinais/Sintomas	Número de Notificações
Náuseas	12	Calafrios	3
Urticária	11	Hipertensão	2
Eritema	11	Hipertonía**	2
Prurido	10	Parada cardiorespiratoria	2
Enjôo	10	Crise vagal	2
Vômitos	9	Edema angioneurotíco**	2
Dispneia	9	Disfagia	2
Cianose**	7	Convulsões**	1
Sudorese	7	Necrose local**	1
Frieza**	6	Perda de consciência**	1
Síncope	6	Agitação**	1
Febre medicamentosa	6	Acroparestesia**	1
Taquicardia	5	Piodermítes	1
Palidez	5	Apnéia	1
Hipotensão	5	Midríase	1
Lipotímia	5	Broncoespasmo	1
Choque anafilático	5	Sonolência	1
Edema**	4	Hipoacusia	1
Câimbra	4	Eritema polimorfo	1
Dor precordial	4	Artralgia	1
Astenia	4	Tremores	1
Vermelhidão	4	Celulite local	1
Cefaléia	3		

*Fonte: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología de la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia

** sinais/sintomas presumivelmente associados às reações adversas não alérgicas

É possível observar inúmeras reações associadas a lesões locais, entre elas um caso de necrose. Tendo como referência a qualidade dos serviços de saúde de Cuba, e portanto a garantia de técnica adequada de aplicação do produto, a ocorrência desses eventos, alguns deles graves, num período relativamente curto (1 ano e 9 meses) sugere problemas quanto às características intrínsecas do produto. Lamentavelmente, não se teve acesso às informações sobre a matéria prima empregada em Cuba para a fabricação da benzilpenicilina benzatina.

IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Foram identificados um mil e quatrocentos (1.400) artigos, sendo um mil trezentos e noventa (1390) da busca eletrônica e dez (10) referências bibliográficas de artigos da busca eletrônica.

Dos artigos identificados na busca eletrônica, cento e trinta e três artigos (133) foram selecionados na primeira fase, sendo que cento e vinte e quatro (124) estão disponíveis. Dentre esses, 52 artigos (41,93%) são referentes a relatos de casos e série de casos, confirmando o resultado da revisão bibliográfica preliminarmente realizada (Tabela 4).

TABELA 4
CLASSIFICAÇÃO DOS ARTIGOS SELECIONADOS E
DISPONÍVEIS SEGUNDO O DESENHO DO ESTUDO

Tipo do Estudo	Nº de artigos	Percentual
Relato de Casos	44	35,5
Ensaio Clínico Randomizado/ Controlado	43	34,7
Coorte	13	10,5
Comentários/Cartas	10	8,1
Série de Casos	8	6,4
Revisão	3	2,4
Inquérito Populacional	2	1,6
Caso Controle	1	0,8
Total	124	100

Com relação aos estudos observacionais (16) e aos experimentais (43), a leitura dos resumos indicava que os objetivos principais eram avaliar a eficácia e a efetividade do princípio ativo, os esquemas de tratamento, a indicação terapêutica e o cumprimento do tratamento. E indicava, também, que a maioria deles não enfocava os efeitos adversos. Apenas alguns se referiam a dor como único efeito adverso ocorrido.

Tinha-se a expectativa de que no corpo do texto dos estudos de eficácia ou efetividade da benzilpenicilina benzatina fossem encontradas menções sobre as reações adversas ocorridas durante a execução dos mesmos.

A realização de um piloto, com 10 artigos, frustrou essa expectativa. Não se obteve as informações esperadas. Desses artigos, quatro foram de relatos de casos, um de série de casos, um artigo era uma revisão de tratamento, sem menção sobre a ocorrência de reações adversas. Quatro artigos eram de ensaios clínicos sobre eficácia/efetividade da benzilpenicilina benzatina e avaliação de esquemas de tratamento com diversas fórmulas a base de benzilpenicilina. Dois deles avaliavam a dor e a vermelhidão no local da injeção, sendo que um avaliava se a adição de lidocaína diminuiria a dor, e o outro testava quatro esquemas de tratamento. Apesar disso, a maioria dos artigos selecionados da primeira lista gerada foram obtidos, sendo alguns deles importados do país de publicação, uma vez que não estavam disponíveis no Brasil.

Após análise dos 52 artigos referentes a relato de casos e a série de casos, foram excluídos 16 artigos por não serem relatos de casos de reações adversas não alérgicas, mas de falhas de tratamento e ineficácia. Em seguida, foi realizada a busca de artigos nas referências bibliográficas desses artigos analisados. Foram identificados inicialmente 10 artigos, sendo selecionados 7 e disponíveis 5. Portanto, foram submetidos à abordagem metodológica da revisão sistemática 41 artigos, que estão discriminados no Anexo 11 (Tabela 5).

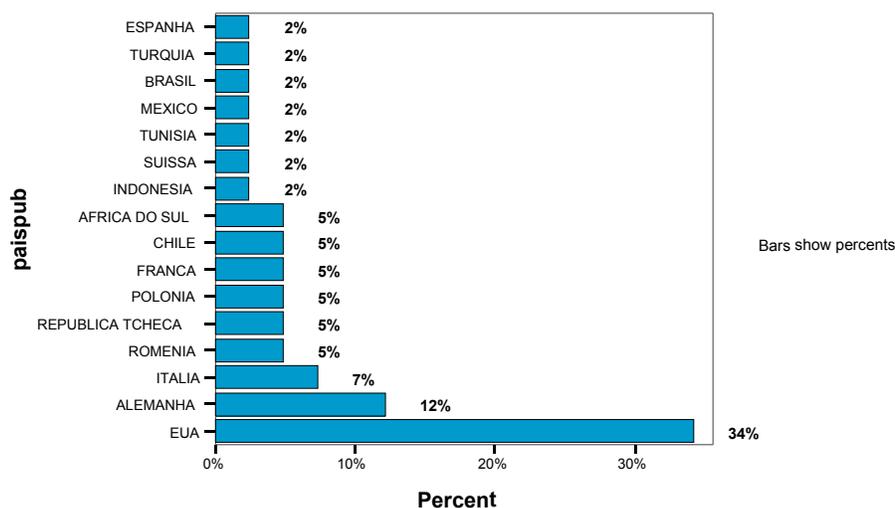
TABELA 5
NÚMERO DE ARTIGOS REFERENTES A “RELATOS DE CASOS
E SÉRIE DE CASOS” POR ORIGEM

Tipo de Busca	Quantidade
Busca eletrônica	36
Referências Bibliográficas	5
Total	41

CARACTERIZAÇÃO DOS PERIÓDICOS, DOS ARTIGOS E DAS INSTITUIÇÕES

Com relação ao país de publicação (Figura 1), a maioria dos periódicos provém dos Estados Unidos da América (34%), seguido da Alemanha (12%) e da Itália (7%).

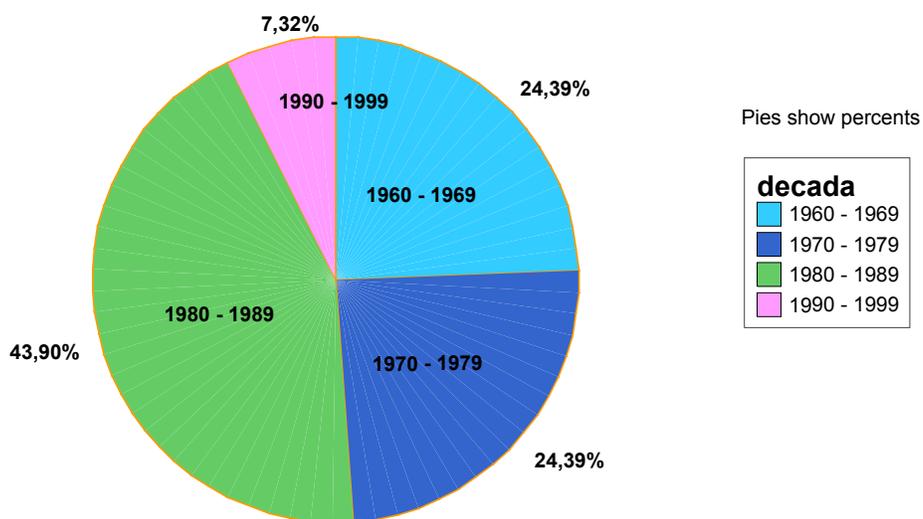
FIGURA 1
DISTRIBUIÇÃO DOS PERIÓDICOS, POR PAÍS DE
PUBLICAÇÃO



A distribuição dos periódicos, por idiomas é a seguinte: inglês (20), alemão (7), francês (3), espanhol (3), italiano (2), romeno (2), polonês (2), eslovaco (1) e português (1). Para superar a limitação de leitura/tradução de outros idiomas, além daqueles especificados na estratégia de busca, contou-se com profissionais capacitados para a tradução de artigos em romeno, polonês, russo, italiano e alemão. Dos dois artigos publicados na República Tcheca, um estava em alemão e o outro em sloveno. Esse último não foi possível traduzi-lo integralmente, mas as principais informações puderam ser resgatadas pelas revisoras. Inicialmente foram selecionados, pelo título, três artigos em russo mas a tradução revelou tratar-se de reações adversas alérgicas.

As décadas que concentraram publicações foram 1980 (43,90%), 1970 (24,39%) e 1960 (24,39%)(Figura 2). Com relação à data de publicação, os artigos mais antigos foram publicados em 1966 e o mais recente em 1996. A maioria deles (10 %) foi publicada em 1966, seguido dos anos de 1973,1978, 1981, 1985, 1987 e 1988 com 7,5 % dos artigos cada.

FIGURA 2
DISTRIBUIÇÃO DOS ARTIGOS, POR DATA DE PUBLICAÇÃO



Os artigos foram publicados em quarenta periódicos diferentes. A especialidade do periódico mais freqüente foi a pediatria e em seguida a medicina interna.

TABELA 6
DISTRIBUIÇÃO DOS PERIÓDICOS, POR ESPECIALIDADE

Especialidade	Freqüência	Porcentagem
Pediatria	21	51,2
Medicina interna	8	19,5
Neurologia	2	4,9
Saúde pública	1	2,4
Cirurgia	1	2,4
Doenças infecciosas	1	2,4
Formação medica	1	2,4
Investigação médica	1	2,4
Neurocirurgia	1	2,4
Ortopedia	1	2,4
Pediat ortopédica	1	2,4
Não informa	2	4,9
Total	41	100,0

Com relação ao tipo de Instituição, 53,7% são instituições de pesquisa e ensino. Apenas quatro artigos não mencionam o tipo de instituição que realizou o estudo. Entre as instituições que não são de ensino ou pesquisa, 40 % são hospitais pediátricos. É mais um indicativo de que esse tipo de reação adversa ocorre mais em crianças, apesar de o tratamento da sífilis e a prevenção secundária da febre reumática serem indicações terapêuticas importantes da benzilpenicilina benzatina, e acometerem sobretudo os adultos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Um fator crítico foi a busca das referências bibliográficas citadas nos 36 artigos selecionados na busca eletrônica. Havia cinquenta e cinco referências bibliográficas que poderiam tratar-se de relatos de casos de reações adversas não alérgicas após o uso da benzilpenicilina benzatina.

Dessas, 24 (43,6%) foram incluídas no presente trabalho, sendo 19 identificados na busca eletrônica e 5 nas referências bibliográfica dos artigos. Uma (1,8%) foi identificada na busca eletrônica mas não disponibilizada até o presente momento, e 6 (10,9%) são, segundo o título, relatos de casos de reações adversas não alérgicas, sendo que quatro estão em jornais alemães, e duas foram publicadas antes de 1966 ano de início da indexação eletrônica do Medline. E em 24, seria necessária a leitura das mesmas, para saber se estão

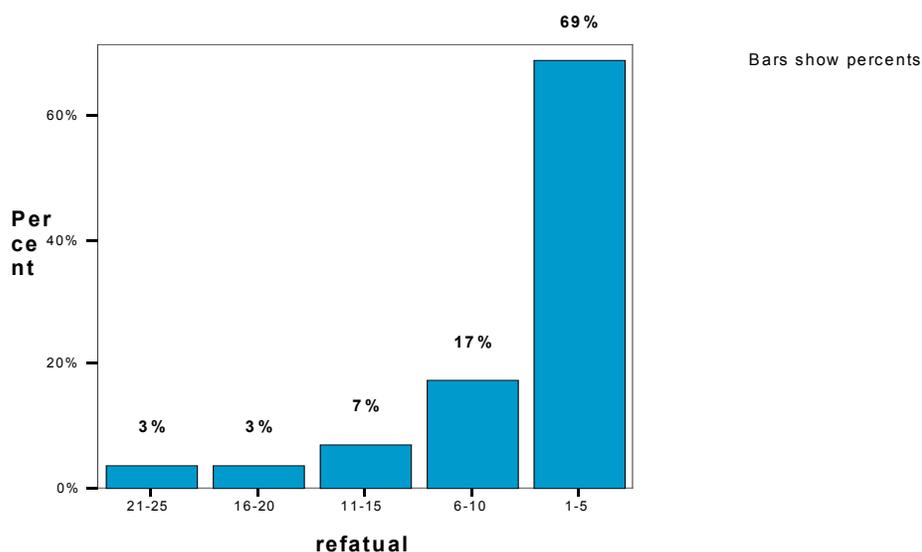
dentro dos critérios de seleção estabelecidos nesta revisão sistemática, porque o título não permite saber.

A título de exemplo, temos: *Lés accidents non infectieux de la pénicillinothérapie* (Cau, G. & Faure, J., 1962), *Sciatic nerve injury in infants: recognition and prevention of intragluteal injections* (Combes, M.A., 1960) e *Sciatic neuropathy in infants related to antibiotic injections* (Scheingerg, I & Allesnsworth, M. 1957).

A qualidade das referências bibliográficas dos artigos selecionados foi analisada através de três indicadores, o número de referências, a data, e a sua relação com o tema *reações adversas não alérgicas*. Através deles, pretendeu-se verificar a abrangência, a atualidade e a pertinência das revisões da literatura efetuadas pelos autores, como indicador da qualidade do próprio artigo.

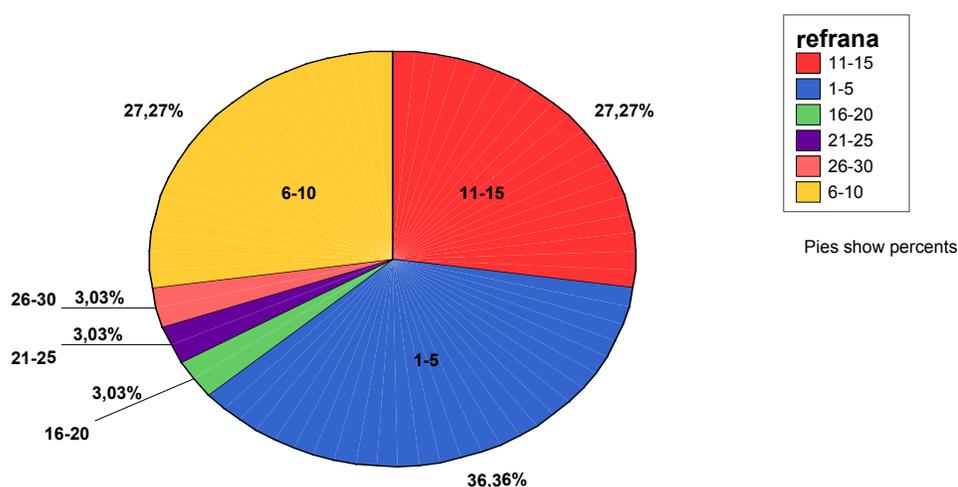
O número total de referências foi 565, sendo a média 14,5 referências, por artigo, e a mediana 11. Embora a média e a mediana estejam próximas, o número de referências por artigo variou de um a setenta e nove. Dois artigos não mencionam referências bibliográficas. A atualidade das referências bibliográficas dos artigos selecionados foi medida através da proporção de referências publicadas nos cinco anos anteriores à publicação do artigo. Vinte e nove artigos (70,7%) tinham referências bibliográficas dentro desse prazo; entre eles, 69% tinham entre 1 a 5 referências bibliográficas atualizadas, e 17% tinham de 6 a 10.

FIGURA 3
FREQUÊNCIA DAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ATUALIZADAS



As referências bibliográficas específicas sobre reações adversas não alérgicas totalizaram 274, nos 41 artigos. Não foi possível verificar a pertinência das referências bibliográficas em 8 artigos, porque em 2 deles não havia nenhuma referência, e em 6 citava-se apenas o autor, o ano e o periódico, sem mencionar os títulos dos artigos. A média foi de 8,3 referências por artigo e a mediana de 7 referências.

FIGURA 4
FREQUÊNCIA DAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS SOBRE REAÇÕES
ADVERSAS NÃO ALÉRGICAS



A distribuição de frequência das referências bibliográficas sobre as reações adversas não alérgicas mostra que 36% dos artigos têm entre 1 a 5, e 27% entre 6 e 10 referências relacionadas diretamente com o tema (Figura 4).

CARACTERÍSTICAS DOS CASOS

A seguir, são apresentados os dados referentes a quarenta artigos com descrição de 72 casos de reações adversas não alérgicas após o uso de benzilpencilna benzatina, como monodroga ou em associação com benzilpenicilina procaina. O último artigo será apresentado a parte por se tratar de um estudo sobre série de casos de reações adversas ocorrido nos Estados Unidos

da América, que inclui alguns casos já relatados especificamente em artigos selecionados nessa revisão.

A idade variou entre 2 meses até 83 anos. Para facilitar a análise descritiva dessa variável, todas as idades constantes nos relatos de casos foram registradas no banco de dados na forma de “anos”.

Entre os 72 casos descritos a média de idade foi de 15,2 anos e a mediana 5. Esta diferença acentuada entre média e mediana ocorreu porque haviam 4 casos acima de 60 anos. Cinquenta por cento dos casos ocorreram em crianças de até 5 anos, sendo metade deles até 2 anos. Apenas 25% dos casos ocorreram em adultos.

Em 9 casos (12,5%) não foi mencionado o sexo. A distribuição dos casos por sexo são similares, ficando o sexo masculino com 48,6% dos casos e o feminino com 38,9 %.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

A via de administração mais utilizada foi a intramuscular perfazendo 97,2% do total de casos.

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA

A indicação terapêutica dos casos relatados foi bem diversificada, mas pode ser agrupada conforme apresentado na Tabela 7. É provável que 44,5% sejam injeções de vias aéreas superiores.

TABELA 7
FREQUÊNCIA DAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Indicação terapêutica	Nº de casos	Percentual
Infecções	13	24,1
Infecção das vias áreas superiores	9	16,7
Febre reumática	9	16,7
Sífilis	9	16,7
Cardiopatias	8	14,8
Inflamação das vias aéreas superiores	2	3,7
Tuberculose	1	1,8
Não informa	3	5,5
Total	54	100

CARACTERÍSTICAS DAS REAÇÕES ADVERSAS

Apesar das descrições dos sinais e sintomas das reações adversas não alérgicas relatadas nos quarenta artigos selecionados serem bastante diferenciadas, e de forma muito personalizada, elas puderam ser agrupadas em quatro categorias (Tabela 8).

TABELA 8
DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE SINAIS E SINTOMAS DE REAÇÕES
ADVERSAS A BENZILPENICILINA BENZATINA

Sinal / Sintoma	Frequência	Percentual
Alterações vasculares	151	42,1
Alterações de cor*	69	19,2
Palidez	29	8,1
Edema local	20	5,6
Pulso (ausente/diminuído)	17	4,7
Extremidades frias	15	4,2
Isquemia	1	0,3
Alterações neurológicas	104	29,1
Alterações de reflexos musculares	26	7,3
A/hipotonia	22	6,1
Alterações de sensibilidade	19	5,3
Comprometimento reto/bexiga	18	5,0
Paralisia neurológica	11	3,1
Paraplegia	7	2,0
Pé caído	1	0,3
Alterações sistêmicas	67	18,7
Dor	30	8,4
Febre	15	4,2
Problemas respiratórios **	8	2,2
Sudorese	4	1,1
Parada cardíaca	2	0,6
Taquicardia	2	0,6
Prurido	2	0,5
Sonolência	2	0,5
Calafrios	1	0,3
Cefaléia	1	0,3
Comprometimento neurológico central	36	10,1
Agitação/excitação	14	3,9
Perda de consciência	11	3,1
Alucinação/delírio	6	1,7
Convulsão	3	0,8
Coma	1	0,3
Tonteira	1	0,3
Total	358	100,0

* eritema, descoloração, violácea, cianose, exantema, petéquias,

**dispnéia

O total de sinais e sintomas citados foi de 358. O grupo mais freqüente foi das alterações isquêmicas (31,8%). Dentre elas, destacam-se as alterações de cor (19,2%) e estão

incluídos os seguintes sinais: eritema, descoloração, violácea, cianose, exantema, petéquias. Alguns deles, tais como o exantema, as petéquias e o eritema, apesar de serem sinais não específicos, os autores descreveram como indicativo de oclusão de vasos. Os sinais do grupo das alterações isquêmicas podem ser considerados de pouca gravidade. Entretanto, nesse trabalho têm importância maior por serem indicativos da oclusão das artérias e vasos. Para ilustrar, no caso descrito por Stiehl (1971, artigo nº 38, Quadro 1), a criança ficou com o corpo abaixo do umbigo com aspecto marmóreo, e em 28 horas após a aplicação da benzilpenicilina benzatina teve parada cardíaca e respiratória, vindo a falecer. Feita a autópsia, ficou comprovada a presença de trombos nas artérias dos membros inferiores, onde havia *buracos* na dimensão e forma dos cristais de penicilina.

Em seguida, por ordem de frequência, vêm as alterações neurológicas, com 29,1% do total. A explicação para a ocorrência desse tipo de lesão, pode ser resumida da seguinte forma: ocorre a formação de êmbolos ou trombos nas artérias e vasos das nádegas (local de aplicação) que, por fluxo retrógrado atingem a artéria ilíaca interna e o canal vertebral, e pelo fluxo sanguíneo vão para os membros inferiores, provocando a oclusão arterial e comprometendo o nervo ciático, dando origem aos sinais e sintomas apresentados na Tabela 10.

Em terceiro lugar, vêm as alterações sistêmicas (18,7%), com os mais diferentes tipos de sinais e sintomas, bem como os mais diferentes graus de severidade dos mesmos. O mais freqüente é a dor (8,4%). Isso parece já estar consagrado, inclusive na prática médica, que as injeções de penicilina são dolorosas. Nessa revisão, foram identificados estudos epidemiológicos para avaliação desses sintomas, bem como estudos no sentido de diminuí-lo com adição de anestésicos, como lidocaína, ou esquemas de tratamento diferentes, com benzilpenicilina benzatina em associação com a benzilpenicilina procaína. Entretanto esse sintoma também pode ser visto como indicador do atingimento de artérias. Alguns autores afirmam que, com a benzilpenicilina benzatina, a visualização do atingimento de vasos sanguíneos é dificultada pela viscosidade do produto.

Com relação às alterações vasculares, elas representam 10,3% do total, sendo mais freqüente o edema (5,6%), seguida das alterações dos pulsos das artérias dos membros inferiores (4,7%), que segundo os autores estavam ausentes ou diminuídos.

Por fim vem o grupo do comprometimento neurológico central com 10,1% do total das reações adversas.

O Quadro 1 apresenta as descrições dos principais sinais, sintomas, evolução e seqüelas por artigo com a idade e sexo do paciente. Os casos de números 19, 20, 64 a 71, e 72, descritos, respectivamente, nos artigos de Press (1985, Anexo 11), Robertson (1985, Anexo 11), Duverne (1965, Anexo 11) e Jalbert (1985, Anexo 11) não estão incluídos porque os sinais/sintomas descritos pelos autores não se enquadram nos sinais e sintomas relacionados no quadro abaixo. O artigo do Duverne (1965, Anexo 11) é um comunicado de reações adversas, tais como mal estar, febre, suores frios, síncope, no qual não menciona seqüelas e na evolução dos casos. O autor conclui que o lote foi particularmente mal tolerado e descarta a possibilidade de ocorrência de reações vasculares.

QUADRO 1 – CASOS PUBLICADOS DE REAÇÕES ADVERSAS NÃO ALÉRGICAS, SINAIS, SINTOMAS, EVOLUÇÃO E SEQÜELAS, 1966-2001

Número do Artigo Autor Ano	Idade (anos) / Sexo (F/M)	Sinais e Sintomas							Evolução e Seqüelas
		alteração de cor	a/hipotonia	alteração dos reflexos musculares	alteração da sensibilidade	pulso ausente / diminuído	comp. reto/ bexiga	paralisia neurológica	
1. AGUILAR, C.P. et al, 1986	23/ M		X	X	X	X			gangrena, necrose da nádegas e da coxa; dias/dificuldade de marcha; 2 meses/marcha normal.
	30/ M		X	X		X			15 dias/marcha sem apoiar o pé; extensão limitada do joelho; pé caído; 2 meses/marcha normal.
2. BARSAQUI, S. et al, 1990	4.5/ F	X	X	X					8 meses/marcha com apoio; amiotrofia nos MMII .
	6/ F	X	X	X					4 anos/ incontinência urinaria e retal; infecção urinária recidivante; paraplegia; amiotrofia.
3. STAFFORD W. W. et al, 1984	14/ M	X	X	X	X				
4.KAYIKCIOGLU A. et al, 1996	3/ F								3meses/lipoatrofia na região glútea.
5. WESTRICH, G.H. & TOLEDANO, B., 1995	6/ F	X		X	X				24 horas/operação no local da injeção para enxerto.
6. WAAB, A.S. et al, 1987	5/ M	X	X		X	X			gangrena, necrose do pé direito; amputação do pé direito.
7. WILKINS, A. & ESTANOL, B., 1987	44/ F	X		X	X		X	X	paraparesia de 90%, ; arreflexia miotatica; incontinência.
8. WYNNE, J. M. et al, 1978	2/ F	X			X				gangrena da nádega, coxa, perna, (porção distal pé); amputação da porção distal pé; perda de espessura na nádegas sendo necessário enxerto
	4/ F		X		X	X	X		gangrena (artelhos); amputação do tornozelo 2 semanas/ óbito apos alta por infecção pulmonar
9. DARBY, C.P. et al, 1973	1/ M	X,						X	necrose da nádega e dorso do pé ; durante meses/ fraqueza motora na perna direita
10. GERBEAUX, J. et al, 1966	26/ M	X	X			X			24 horas/ regressão sem seqüelas
	3/ M	X	X			X			8 horas/ recuperação total
11. BAEZA, J. R. et al, 1987	7/ N.I.	X	X	X		X		X	necrose no local da injeção e pé direito; amputação do 4ºartelho da falange distal; 2 meses/ persiste a hipertonia generalizada principalmente nas extremidades inferiores esq
12. MEYER, S. et al, 1981	12/ M	X	X	X	X		X	X	pé caído leve (alta hospitalar)
13. POBLETE, R. S. et al, 1986	6/ M	X				X		X	necrose no local da injeção e no MI; perda parcial de 4 artelhos; atrofia severa do músculo da perna; retardo crescimento do MI (3cm); alta apos 10 meses
14. LEVETAN, B. N. et al, 1988	22/ F	X							

Número do Artigo Autor Ano Publicação	Idade (anos) / Sexo (F/M)	Sinais e Sintomas							Evolução e Sequelas
		alteração de cor	a/hipotonia	alteração dos reflexos musculares	alteração da sensibilidade	pulso ausente / diminuído	comp. reto/ bexiga	paralisia neurológica	
17. STOLLER, K. P. & LOSE R 1985	4 / N.I.	X							dano nos discos epifisários do pé e do tornozelo
18. KNOWLES J. A., 1966	2/ F	X	X	X			X	X	gangrena, necrose da vulva e nádega; 3 meses/ menor movimentação da perna direita
19. SHAW, E. B., 1966	15/ M	X		X	X		X	X	4 meses/ anestesia do glúteo; músculos extremidades com atrofia; perda do controle do esfíncter anal e urinário
	2.5/ F	X	X						melhora em 24 horas
20. RUNGE, U. & RODER, H., 1989	58/ F	X	X	X	X		X		gangrena, necrose no local da injeção durante 8 semanas; 14 m/ permanece paralisia em L3; ficou paraplégica
21. DEUTSCH, J., 1966	6.75/ M	X					X		1 ano/ perda de massa muscular no local da injeção; caroco endurecido no local da injeção
22. WRONECKI, K., et al 1981	11/ F	X				X	X		gangrena, necrose do pé direito; amputação do pé direito
	29/ N. I.	X							
	14/ N.I.	X							8 horas/ morte; resultado da autopsia: necrose hemorragia do colo descendente sigmóide e reto; peritonite; pleurite aguda hemorrágica
23. DOMULA, M. et al, 1972	26/ M	X							28 horas/morte; autopsia: artéria tibia aumentada com trombo de 20 cm; artéria poplíteia com trombo de 1,5 cm; trombose nas artérias do local injeção
	11.5/ M	X		X					
	4/ M	X				X	X		gangrena, necrose da perna; amputação da perna; permanece incontinência urinaria
	23/ F	X							
	12.75/ M	X							
24. KIESEWETTER, R. & ERNST, G., 1968	5 6/ M	X							morreu ; autopsia: infarto do miocárdio; estenose da artéria coronária
	61/ M	X							morreu ; autopsia: enfisema crônico; cardiopatia
	61/ M								morreu; autopsia: parada cardíaca; enfisema pulmonar
	58/ M	X							
	83/ F	X							
66/ F	X							morreu; autopsia: carcinoma no estomago com metástase	

Número do Artigo Autor Ano	Idade (anos) / Sexo	Sinais/ Sintomas							Evolução e Sequelas
		alteração de cor	a/hipotonia	alteração dos reflexos musculares	alteração da sensibilidade	pulso ausente / diminuído	comp. reto/ bexiga	paralisia neurológica	
25. CIHULA, J. et al, 1980	5/ F	X					X		gangrena, necrose das pernas, ponta dos dedos, calcanhar direito; lesão em T- 8 e T-9; ficou paraplégica
26. PERULLI, L. E. & FONTANARI, D., 1978	4.5/ M	X		X	X		X		6 meses/ persiste hipotrofia da musculatura dos MMII; paraplegia do MI
27 FIOCCHI, A. & VITTADINI, G., 1978	2,58/ M	X						X	gangrena, necrose da nádega direita gangrena, necrose (da nádega direita ao grande lábio); necrose cicatrizada gangrena, necrose (nádega esquerda) gangrena, necrose (nádega esquerda); necrose cicatrizada gangrena, necrose superficial no pé direito; necrose cicatrizada
	13/ M	X				X			
27 FIOCCHI, A. & VITTADINI, G., 1978	40/ F	X							
	3.5/ M	X							
	8.7/ M	X							
	5.25/ M	X							
28 FABIAN, P, 1969	10/ N.I.	X							gangrena, necrose dos dedos do pé; amputação da falange distal
29. JANICKA- GADZINSKA, A. et al, 1981	9/ M	X					X		
30. BRUCKNER, S. et al, 1973	14/ M			X					48 horas/ melhora total
	11/ F			X				X	6 dias/evolução quase completa em 18 dias
	9/ M	X							48 horas melhora
31. THOMAZ, J. B., 1988	34/ F	X		X	X	X			gangrena, necrose (3 polpas digitais); amputação das 3 polpas digitais 21 dias/ perda de 3 polpas digitais c/ preservação das estruturas ósseas (sem seqüelas)
32 ATKINSON, J. P., 1969	7/ F	X	X	X	X		X		necrose da pele 9 meses/ sem função na perna esquerda; hiperreflexia
33. VASILIN, G. et al, 1968	3.5/ F	X	X		X				

Número do Artigo Autor Ano	Idade (anos) / Sexo	Sinais/ Sintomas							Evolução e Sequelas
		alteração de cor	a/hipotonia	alteração dos reflexos musculares	alteração da sensibilidade	pulso ausente / diminuído	comp. reto/ bexiga	paralisia neurológica	
34. SCHANZER, H. et al, 1979	0,83/ N.I. 2,5/ M	X X							15 normal gangrena, necrose do memb inf esq; amputação dos artelhos 1 e 2, transmetatarso; 75 dias/ contratatura moderada de joelho e tornozelo; indicação de fisioterapia; recuperação da cirurgia de amputação
35. BACCI, R. et al, 1975	67/ F	X	X	X	X		X		gangrena, necrose da nádega esquerda; anestesia e paralisia dos MMII; paralisia dos esfínteres anal e retal
36. BROWN, B. L. & NELSON, A. R., 1967	0,71/ F 0,61/ M	X X	 X			X X	X X	X X	gangrena, necrose (nádega direita, pé esquerdo); amputação abaixo do joelho gangrena, necrose c/ hemorragia no MID; permanece déficit neurológico; incontinência anal e urinaria; comprometimento sensorial/ motor do MID
37. SAPINSKI, A. & GUMOWSKA, M., 1973	6.00 N.I.	X	X	X	X		X	X	paraplegia da perna esquerda; 15 dias /iniciou fisioterapia de reabilitação, paciente em recuperação na data da publicação
38. STIEHL, P. et al, 1971	2.17/ M	X	X			X			28 horas/ parada cardíaca e respiratória levando a morte autopsia: trombos nas artérias fibula, tibial, poplítea; trombos c/buracos de tamanho/forma de cristais de penicilina

Com relação à evolução e às seqüelas resultantes, a mais importante foi a necrose/gangrena que ocorreu em 33,8% (24) dos casos, sendo que nove evoluíram para amputação de perna, pé, dedos, artelhos e polpas dos artelhos. As outras seqüelas importantes foram a dificuldade de marcha e a incontinência urinária e retal, em três casos cada. Os casos mais graves, evoluíram para paraplegia (3) e óbitos (2); a autópsia comprovou a presença de trombos nas artérias dos membros inferiores e, em um deles, o autor examinou os trombos e estes apresentavam cristais.

Por fim, é importante destacar as informações sobre o tratamento prescrito para as reações adversas descritas nos artigos. Os tratamentos descritos não seguiram um modelo padronizado. A maioria consiste, basicamente, em: anticoagulante, corticoides, vasodilatadores, anestésicos gerais como ciclopropano, e bloqueio simpático. Além disso, três autores (Thomaz, 1988, Gerbeaux, 1966 e Knowles, 1966, Anexo 11) prescreveram, também, calor úmido para forçar a circulação colateral. Wahab (1966, Anexo 11) usou tratamento alternativo para o embolismo na artéria femural, com fisioterapia e banhos alternados, quente e frio. Em outros três casos (Schanzer, 1979, Westrich, 1995 e Poblete, 1986; Anexo 11) , nos quais ocorreu a Síndrome do Compartimento, foi realizada a fasciotomia para a descompressão dos compartimentos. Shaw (1966, Anexo 11) considera que as medidas terapêuticas por ele adotadas (hidrocortisona, fisioterapia, sulfa e ácido nicotínico) pouco interferiram na evolução dos casos relatados; um dos casos, foi muito grave, ficando o paciente, um jovem de 15 anos, com atrofia dos músculos das extremidades inferiores e perda do controle dos esfíncteres anal e urinário. No outro, uma menina de 2,5 anos, ao contrario, as lesões foram menos graves e houve melhora em 24 horas (Quadro 1).

CAUSAS DAS REAÇÕES ADVERSAS NÃO ALÉRGICAS

Com relação às causas mencionadas, pelos autores dos artigos, para o surgimento das reações adversas não alérgicas contidas, o resultado está na Tabela 9.

TABELA 9
FREQÜÊNCIA DAS CAUSAS PROVÁVEIS PARA AS
REAÇÕES ADVERSAS NÃO ALÉRGICAS

Causa Provável	Freqüência	Percentual
Acidental (intrarterial)	45	50,6
Inadequação do produto	28	31,6
Local de aplicação	4	4,6
Toxicidade das altas doses	2	2,25
Acidental (endovenosa)	2	2,25
Vasculite	2	2,25
Injeção perineural-ciático	2	2,25
Técnica de aplicação	1	2,25
Efeito tóxico do medicamento	1	1,12
Produto irritante tissular	1	1,12
Micro trombose cerebral	1	1,12
Total	89	100

Como está descrito na Tabela 9, a causa provável mais freqüente foi a injeção intrarterial acidental com cerca de 50% do total das causas apontadas, ou seja, para a maioria dos autores a causa principal das reações adversas não alérgicas é o atingimento acidental de artérias, apesar da técnica de aplicação estar correta .

Em seguida, vem a inadequação do produto, sendo os problemas mais apontados o aspecto viscoso do produto, o aspecto cristalino da suspensão, e a dimensão dos cristais de penicilina. Apenas dois artigos, Duverne (1965, Anexo 11) e Fiocchi (1978, Anexo 11) concluíram que as reações adversas foram ocasionadas por problemas específicos de um determinado lote, por relatarem vários casos em um mesmo período e lugar.

O local de aplicação foi apontado em apenas quatro casos apontado nos artigos números 8, 11, 12 e 38 (Anexo 11). Esses autores consideram que no caso de crianças pequenas, principalmente abaixo de dois anos, o local adequado de aplicação é a coxa, por ser menos vascularizada e não estar próxima do nervo ciático.

Com relação à técnica de aplicação, apenas Sapinski et al (artigo 37, Anexo 11) cita-a como causa. Eles sugerem que a aplicação deva ser lenta e a agulha estar inclinada.

Nas justificativas das causas e na descrição dos mecanismos causadores das reações adversas, têm-se também uma convergência. Essas informações podem ser resumidas em:

- ✓ Embolia causada pelo medicamento, mais especificamente pelos cristais de penicilina;
- ✓ Viscosidade do produto impede a visualização do atingimento de vasos sangüíneos;
- ✓ Oclusão de vasos por cristais do produto;
- ✓ Vaso espasmo arterial por irritação das paredes das artérias.

Outra informação adicional importante é sobre o tamanho dos cristais e a sua relação com as reações adversas relatadas. Kiesewetter (1968, artigo nº 24, Anexo 11) informa que o tamanho dos cristais da benzilpenicilina benzatina variava entre 30 a 120 micras e também abaixo de 15 micras. Peruli L (1978, artigo 26, Anexo 11) afirma que os fabricantes do produto devem se preocupar com o tamanho dos cristais porque ele é importante no surgimento das reações Já Deutsch J (1966, artigo nº 21, Anexo 11) conclui o seu artigo recomendando que os fabricantes de produtos injetáveis se preocupem com o tamanho dos cristais. E Sapinski A (1973, artigo 37, Anexo 11) também recomenda que a indústria farmacêutica diminua a formação de cristais grandes para evitar o entupimento.

Stieh P (1971, artigo 38, Anexo 11) relata a autópsia na criança que morreu por parada cardíaca e respiratória, vinte e oito horas após tomar injeção de benzilpenicilina benzatina, e apresentar o corpo abaixo do umbigo com cianose e aspecto de mármore. Ele encontrou êmbolos nas artérias e veias no local da injeção e, nas artérias das pernas; esses êmbolos continham cristais. Ao tentar identificar se esses cristais eram de benzilpenicilina benzatina, através de espectrometria de polarização, após tratamento dos tecidos com formol e álcool, os cristais foram solubilizados, mas permaneceram os *buracos* que tinham a forma e dimensões do cristal de benzilpenicilina benzatina. Esses buracos tinham um diâmetro entre 5 a 40 micras e alguns chegavam até 80 micras.

Poblete S et al (1986, artigo 13, Anexo 11) após diagnosticar oclusão arterial aguda, observou, através de estudo angiográfico, a presença de múltiplos microembolos na artéria ilíaca esquerda. A histopatologia dos microembolos indicou que eles mediam 37 mm por 2 mm, eram de cor branca leitosa e constituídos por material fibroso com abundante material cristalino birrefringente.

SÉRIE DE CASOS

O artigo de Weir (artigo nº 40, Anexo 11) consiste numa revisão de casos de reações adversas às benzilpenicilinas ocorridas nos Estados Unidos da América, e dividiu-se em duas partes. Na primeira, são analisadas as notificações das reações adversas, reportadas ao FDA, agência regulação de medicamentos e alimentos norte americana, após o uso de preparado com benzilpenicilina benzatina como monodroga, ou em associação com a benzilpenicilina procaína. Nela, o autor obteve os resultados apresentados na Tabela 10.

TABELA 10
DISTRIBUIÇÃO DAS REAÇÕES NÃO ALÉRGICAS REPORTADAS AO FDA,
POR TIPO DE MEDICAMENTO

Tipo de reação	Benzilpenicilina benzatina	Benzilpenicilina benzatina+procaína	Total
Erupção Cutânea (sem urticária)	13	17	30
Lesão arterial (provável)	5	34	39
Sind. Hoigne (provável)	6	15	21
Total	24	66	90

Fonte: Weir, M. R., 1988, adaptada

O autor classificou as reações adversas reportadas ao FDA como erupção cutânea, qualquer erupção cutânea ou erupção cutânea maculopapular, excluindo as urticárias e o edema angioneurítico. Como lesão arterial foram incluídos a mielite transversa, as mielites, a neuropatia ciática, a mão caída, o pé caído, a necrose local e a gangrena. Já como Síndrome de Hoigne tem-se o ataque de pânico, alucinações, convulsões, taquicardia, mudança de personalidade, entre outras.

Na segunda parte, o autor realiza uma revisão da literatura com o objetivo de identificar casos de reações adversas de benzilpenicillina benzatina, e encontra os resultados da Tabela 11.

TABELA 11
LESÕES LOCAIS DOS RELATOS DE CASOS DA REVISÃO DA LITERATURA
REFERENTE À LESÕES POR INJEÇÃO INTRA-ARTERIAL COM PENICILINA

Localização e extensão da lesão	Número de artigos
Gangrena cutânea e muscular da nádega	6
Síndrome da cauda equínea	2
Neuropatia ciática	4
Lesão avascular do escroto/pênis	2
Gangrena do pé (ipsilateral)	4
Cianose da perna (contralateral)	4
Mielite transversa	5
Total	27

Fonte: Weir, M. R., 1988, adaptada

Os tipos de sinais e sintomas resultantes da presente revisão sistemática são semelhantes aos encontrados por Weir (1988).

Ao analisar a etiologia das reações adversas não alérgicas, Weir (1988) conclui que as reações na região glútea, extremidades dos membros, períneo e espinha dorsal são, provavelmente, resultado da injeção inadvertida intra-arterial e à oclusão vascular por cristais largos de penicilina benzilpenicilina benzatina, benzilpenicilina benzatina ou a mistura das duas. Segundo ele, a injeção intra-arterial pode ocorrer porque, sendo a injeção intramuscular dessas substâncias preparados opacos, eles dificultam a visualização da aspiração de sangue e conseqüentemente o atingimento de artérias e vasos. O autor sugere que as lesões na artéria glútea superior ocorrem porque o volume das artérias é provavelmente menor que o volume de material injetado e parte do material é obrigado a retroceder, Stieh P. (1971, artigo 38, Anexo 11) concorda com essa explicação.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A revisão sistemática contém etapas bastante trabalhosas. A busca de artigos é uma delas, principalmente quando é necessária informação de fonte alternativa, como aconteceu nesse trabalho. Neste trabalho, ela foi a mais exaustiva possível. Porém, para completá-la seria necessário um esforço adicional para a aquisição, tradução, análise e, principalmente a importação de artigos citados nas referências bibliográficas dos artigos selecionados e analisados provenientes da captura eletrônica. Inclusive cabe ressaltar que a importação e tradução de artigos, nesse trabalho, acarretaram em atrasos do cronograma da realização dos trabalhos.

Entretanto, a etapa mais complexa é a extração de dados, por ser a mais importante para atingir os objetivos propostos. Além disso, as informações nem sempre são completas e muitas vezes estão descritas de forma confusa e dispersa ao longo do artigo.

Um fator complicador observado nessa revisão foi a natureza dos estudos. Os relatos de casos e as séries de casos são descrições de reações adversas, nas quais, cada autor descreve os sinais e sintomas de forma muito pessoal e variada. Apesar disso, surpreendentemente, houve uma concordância quase que unânime com relação às causas prováveis das reações adversas e, também, apesar de em menor grau, com relação às justificativas das causas e mecanismos de produção das mesmas.

Durante esse processo, ocorreram momentos de grandes frustrações e outros, ao contrário, indicavam a escolha acertada do tema e, principalmente, a necessidade de maiores esclarecimentos sobre o mesmo. Foi frustrante o fato de não ter tido nenhuma contribuição dos fabricantes, como também das agências reguladoras internacionais. Apenas o órgão responsável pela farmacovigilância de Cuba enviou informações.

A avaliação do conjunto dos artigos identificados sugere ter sido a busca abrangente a melhor opção. Mesmo considerando a capacidade de analisar apenas parte dos artigos no presente estudo, a identificação dos demais, auxiliará estudos futuros.

Na realização do piloto e na leitura dos resumos dos artigos dos estudos observacionais e experimentais sobre eficácia ou efetividade da benzilpenicilina benzatina, ficou constatado que a maioria deles não tratavam do tema reações adversas, com exceção da

dor no local de aplicação que é uma reação adversa conhecida e não solucionada. Parece já estar consagrado e aceito, internacionalmente, que a injeção de benzilpenicilina benzatina provoca dor. Entretanto, essa revisão sistemática constatou que a dor também pode ser um indicativo de atingimento da artéria, e que dependendo da gravidade pode acarretar lesões graves.

Por isso, a opção feita por analisar, prioritariamente, os relatos de casos e série de casos parece ter sido acertada. Ela trouxe uma grande contribuição no sentido de sistematizar as informações existentes sobre o tema.

Os objetivos da revisão sistemática de identificar, justificar e aprimorar hipóteses e descrever importantes efeitos adversos, com vistas a justificar estudos futuros, foram alcançados nesse trabalho. A hipótese anteriormente apontada, a partir das análises dos produtos pelo INCQS, de que a causa das reações adversas era o tamanho das partículas pode ser considerada plausível pelos resultados encontrados na revisão realizada. Entretanto, outras possíveis causas também foram identificadas.

A distribuição dos artigos por país de publicação, na qual a maioria provém dos Estados Unidos da América e da Europa, surpreende, por um lado, já que doenças como complicações de infecções estreptocócicas, sífilis e difteria são mais presentes em países subdesenvolvidos. Por outro lado, não surpreende pois os Estados Unidos da América dominam a produção cultural no campo biológico.

A ocorrência de publicações a partir de 1966, provavelmente ocorreu porque a benzilpenicilina benzatina começou a ser comercializada em 1952, e normalmente os medicamentos levam um certo período para o seu uso ser difundido e, sobretudo, para ser indicado para crianças. Por outro lado, a escassez de publicações na década de 1990 pode ser interpretada assim: como a maioria dos artigos selecionados foi publicada nos EUA e na Europa, tudo leva a crer que nesses lugares o problema foi em parte solucionado. Entretanto fica a pergunta: e o Brasil? Os sessenta casos ocorridos em Curitiba (Anexo 4) no início da década de 1990, parecem indicar que, entre nós, o problema persiste.

Com relação às referências bibliográficas dos artigos analisados, em 2 artigos não havia referências e no total de 565 referências bibliográficas citadas pelos autores dos artigos analisados, apenas 274 (48,5%) foram sobre reações adversas não alérgicas. Esse dado

sugere que existem poucos estudos sobre o tema, ou que os estudos não foram publicados em revistas indexadas. E confirmam também a importância de se tentar minimizar o viés de publicação na revisão sistemática. Portanto, pode-se concluir que quanto à abrangência das referências bibliográficas ela é bastante limitada. Já com referência à atualidade das mesmas, o problema parece se repetir, pois 29% dos artigos tinham referências bibliográficas consideradas não atualizadas. Em 22% dos artigos tinha-se apenas uma referência considerada atualizada e em 12,2% duas. Isto sugere serem as referências dos artigos não atualizadas em relação ao respectivo ano de publicação, e pode identificar escassez de estudos recentes.

A maioria dos artigos analisados foram publicados nas décadas de 1970 e 1980, após alguns anos do início da comercialização do produto. Pode-se levantar alguns questionamentos. Um deles está relacionado ao tamanho do cristal, fator relacionado ao surgimento das reações adversas não alérgicas, e também ao efeito de ação prolongada do produto, que é a sua principal característica, sendo este o motivo de ser o medicamento de eleição para muitas doenças. Supõe-se ter ocorrido um aumento do tamanho dos cristais para aumentar a eficácia. Entretanto, com o surgimento de casos de reações adversas, os fabricantes podem ter alterado novamente seus produtos. Nas monografias oficiais da maioria dos países não há especificações para tamanho de cristais. Atualmente, apenas a Farmacopéia Japonesa especifica que o tamanho máximo é de 150 micras, e mesmo assim muito acima do que consta da literatura específica de tecnologia farmacêutica. Stiehl P (1971, artigo 38, tabela 6) na autópsia por ele realizada, encontrou êmbolos com cristais nas artérias e veias no local da injeção e nas artérias das pernas e buracos com a forma e as dimensões do cristal de benzilpenicilina benzatina. Esses buracos tinham um diâmetro entre 5 a 40 micras e alguns chegavam até 80 micras. Nas análises realizadas no INCQS com o produto apreendido encontraram-se cristais acima de 100 micras, achado esse confirmado pelos estudos do Departamento de Ultra-Estrutura e Biologia Celular do IOC/FIOCRUZ e da Divisão de Materiais Especiais do Instituto de Pesquisas da Marinha (Anexo 5). Stiehl também afirma que Bret J.¹⁰ sugere que a indústria farmacêutica diminua o tamanho dos cristais, entre cinco e vinte micras.

Cabe ressaltar que quatro autores mencionaram em seus artigos que o surgimento das

¹⁰ Bret J. 1965; Akyte bucgakkerigische Reaktiomen bei Anwendung von Depot-Penizillin, Dsch. Med. Wsch. 90:1559-1563

reações adversas não alérgicas estava relacionada ao tamanho dos cristais do produto utilizado, chegando inclusive a indicar especificações para essa característica. Malota (1983) conclui que cristais abaixo de 5 micras podem atingir o sistema nervoso central provocando a Síndrome de Hoigne, e partículas maiores podem causar as reações embolíticas.

Apesar das opiniões convergentes de ser a injeção intra-arterial acidental, a causa provável das reações, a explicação do mecanismo da lesão ocorrida permanece pouco clara, e sem comprovação científica através de estudos epidemiológicos. Existem algumas hipóteses levantadas nos artigos analisados, para a lesão tissular, sendo as mais importantes, ou mais freqüentes, a oclusão embolítica de pequenas artérias ou o vasoespasmto arterial. Alguns autores apontam que as lesões ocorrem pela oclusão das artérias por cristais de penicilina provocando a formação dos êmbolos que, pelo fluxo sanguíneo, atingiria as artérias dos membros inferiores, e por fluxo retrogrado poderia atingir o nervo ciático . Outros autores consideram a ocorrência de um vasoespasmto arterial, que provocaria a formação do trombo, por irritação das paredes das arteriais. E há os que consideram o produto irritante tissular, e o tamanho da partícula inadequado. A maioria concorda que a suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina é opaca e viscosa, o que dificulta a visualização da aspiração de sangue e, conseqüentemente, pode levar à injeção intravascular, principalmente na região glútea, que é a área de eleição para aplicação do produto, muito vascularizada e próxima do nervo ciático.

Tudo leva a crer que há um longo caminho a percorrer, principalmente no que tange à etiologia das reações e sobre os casos ocorridos no Brasil. Causou espécie o fato de, entre os artigos selecionados na busca eletrônica, terem sido capturados apenas dois sobre estudos brasileiros (Massad, M.R. et al, 1990 e Herdy, G.V. et al, 1996). O único relato de casos brasileiro (Thomaz, J. B., 1988, Anexo 11) foi identificado nas referências bibliográficas de artigos da busca eletrônica.

Outra importante conclusão extraída dos resultados é que as reações adversas não alérgicas foram mais freqüentes em crianças até cinco anos (50%), para o tratamento das infecções de vias aéreas superiores, por via intra-muscular. E isso explica porque o tipo de especialidade dos periódicos mais freqüente foi a pediatria.

Alguns autores explicam que essas reações ocorrem mais em crianças porque a massa muscular no local de aplicação é menor. Stieh P (1971, artigo 38 tabela 6) explica que

na criança, o volume injetado é grande comparado à quantidade de massa muscular no local de aplicação, os vasos da região glútea não suportam esse volume, e o excedente extravasa para a artéria glútea. Nos adultos a massa muscular na nádega é maior, e o volume de vasos também. Outros autores afirmam ser a parte lateral da coxa, em crianças, o local ideal para aplicação de injeção intramuscular, por ser menos vascularizada e mais distante do nervo ciático.

Dos sinais e sintomas relatados, as alterações isquêmicas foram as mais frequentes e são indicativo de oclusão de vasos e artérias. Em seguida, vêm as alterações neurológicas, demonstrando o comprometimento do nervo ciático, e as alterações sistêmicas decorrentes das anteriores, principalmente a dor perfaz 45% das mesmas. As alterações vasculares também são um indicativo de oclusão de artérias e vasos. Alguns autores denominam como síndrome de Nicolau o conjunto de sinais e sintomas aqui classificados como alterações isquêmicas, neurológicas e vasculares. Esta síndrome foi descrita, pela primeira vez, em 1924, como reação adversa da injeção de bismuto no tratamento da sífilis e está relacionado à oclusão de vasos e artérias (Wynne, J.M., 1978, Anexo 11).

O conjunto de sinais e sintomas classificados como comprometimento neurológico central é denominado Síndrome de Hoigne, mais relacionada com a benzilpenicilina procaína, por que ela é mais solúvel e tem efeito tóxico, chamado envenenamento procaínico do miocárdio e do sistema nervoso central (Malota, 1983).

O estudo de Weir (artigo nº 40, Anexo 11) aponta resultados e conclusões muito similares à dessa revisão, encontrando sinais e sintomas bastante semelhantes, bem como a etiologia das reações adversa não alérgicas.

As descrições da evolução dos casos e das seqüelas demonstraram a gravidade das reações adversas não alérgicas. O fato de elas ocorrerem com maior freqüência em crianças torna mais dramática a situação, apesar da baixa incidência.

A injeção intra-arterial acidental tem sido reportada em muitas situações, independente do local de aplicação (nádegas, deltóide ou coxa). Segundo Schanzer (1979, artigo nº 34, Anexo 11) o resultado do tratamento parece depender mais da gravidade da lesão inicial do que das medidas terapêuticas adotadas.

VALIDADE INTERNA

A estratégia utilizada para minimizar o viés de publicação, solicitando informações aos fabricantes e às agências reguladoras internacionais, não foi bem sucedida, pois não se obteve qualquer informação. O fato confirma a importância, e a interferência deste tipo de viés, num estudo de revisão. Esse resultado sugere haver pouco interesse em divulgar estudos com resultados negativos, ou que vão de encontro aos interesses da indústria farmacêutica.

A validade interna da revisão sistemática está diretamente relacionada à captura de todos os estudos sobre o tema em questão. Nesse trabalho houve um esforço adicional para superar alguns fatores críticos. Dessa forma, foi possível obter artigos não publicados em revistas indexadas, importar artigos não disponíveis no Brasil, traduzir artigos em idiomas que não são do domínio da autora.

A abrangência da cobertura lingüística parece ter evitado a ocorrência do viés de idioma, pois nenhum artigo foi excluído por razões de idioma, e as limitações da autora foram superadas ao contatar profissionais capacitados.

Com relação ao viés do selecionador, parece que não houve interferência na seleção dos artigos, porque os critérios estavam bem definidos, e as discordâncias entre as duas revisoras foram discutidas a exaustão, apesar de não ter sido na presença um terceiro revisor.

Não foi possível avaliar a dimensão de vieses relacionados à captação dos artigos, em particular o viés de publicação. A exceção fica por conta do viés do idioma.

Acredita-se que os artigos *clássicos ou históricos* de relatos de casos sobre o tema, tenham sido utilizados neste trabalho. Quatorze artigos incluídos no presente estudo foram citados como referências bibliográficas em pelo menos 3 artigos, sendo que um (Knoles, 1966) foi citado em 14 artigos e outro (Shaw, 1966) em 12 artigos. O artigo de Weir (1988, Anexo 11) é uma revisão de casos de reações adversas a benzilpenicilina benzatina, sendo uma parte referente aos casos reportados ao FDA e outra referente aos casos publicados nos Estados Unidos da América. Com relação a esses últimos, dos onze artigos analisados por ele, dez foram incluídos nesse presente trabalho.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Existem na literatura estudos experimentais em animais de laboratório sobre as reações adversas não alérgicas após o uso de benzilpenicilina benzatina, que também confirmam os resultados encontrados nesta revisão sistemática.

Malota (1983) realizou estudo experimental em animais com benzilpenicilina benzatina em solução aquosa e oleosa e também com a benzilpenicillina procaína e concluiu que as alterações inflamatórias no local da injeção por via intramuscular, possibilitam (após seguidas aplicações) a infiltração do material aplicado na corrente sanguínea. O achado de cristais de benzilpenicilina benzatina e gotas de óleo nos capilares pulmonares sustentam essa hipótese. O aparecimento das reações e suas características dependem de: tamanho do cristal ou da gota de óleo, solubilidade do cristal no corpo, toxicidade de outros componentes do preparado, faixa de dose que penetra na corrente sanguínea.

Schanzer (1985) realizou um estudo, em coelhos, para verificar se a lesão tissular causada pela injeção intramuscular de penicilina ação prolongada é devida a uma injeção intra-arterial acidental ou por vasoespasmos. O medicamento aplicado foi a associação entre benzilpenicilina benzatina (300.000 U) e benzilpenicilina procaína (300.000U) e utilizou como controle solução salina. Um grupo de animais recebeu injeções intra-arterial e outro periarterial. Os resultados encontrados indicavam que todas as pernas que receberam injeções intra-arteriais de penicilina desenvolveram alterações isquêmicas. Os coelhos que receberam injeções intra-arteriais de solução salina e aqueles que receberam injeções periarterial desenvolveram nenhuma anormalidade. As alterações isquêmicas observadas nesse estudo, resumidamente, foram: paralisia permanente e temporária, gangrena e cianose. Na autópsia, o exame histológico dos membros lesados, demonstrou necrose da pele com trombose difusa de vasos subcutâneos pequenos e necrose muscular difusa. O autor conclui que as lesões tissulares são causadas por injeção intra-arterial da mistura de penicilinas. Entretanto, ele não conseguiu concluir se o mecanismo para causar a lesão foi a oclusão embolítica de pequenas artérias, ou a lesão cáustica do endotélio com trombose secundária. Por fim, ele recomenda que o uso da penicilina de ação prolongada deva ser criterioso, avaliando-se o risco/benefício; em crianças deve ser prescrita apenas se for essencial.

Os resultados dos estudos experimentais, em animais de laboratório, são bastante coincidentes com aqueles encontrados na revisão sistemática, e são fortes indicadores da

necessidade de serem realizados estudos no sentido de se verificar a etiologia e o mecanismo da reação adversa não alérgica.

Tais reações parecem não ser um privilégio da benzilpenicilina benzatina ou das penicilinas, mas também ocorrem com outras substâncias usadas por via intramuscular. Segundo Bergeson (1982), injeções intramusculares de um amplo espectro de substâncias podem causar sérias complicações, tanto no local de aplicação como lesões no nervo ciático, principalmente em crianças.

EPIDEMIOLOGIA DAS REAÇÕES ADVERSAS

Na primeira fase dessa revisão sistemática, a abrangência dos critérios de identificação e seleção dos artigos, permitiu identificar estudos epidemiológicos para avaliação de eficácia e efetividade. Na realização do piloto para análise dos artigos, verificou-se que a maioria desses estudos não se referia a reações adversas e os que tratavam desse tema apenas analisavam um tipo de reação, a mais conhecida tanto pela área médica como pela população, que é a dor.

Lichter et al (1986) realizaram um estudo epidemiológico, multicêntrico, do tipo coorte, patrocinado pela Wyeth Laboratórios, com sessenta crianças, cujas as idades variavam entre três e quatro anos, com o objetivo de avaliar tanto a efetividade do tratamento com a associação de benzilpenicilina benzatina e benzilpenicilina procaína, como as reações adversas. A dor no local da injeção foi observada em 15 % das crianças. Segundo o autor, esse sintoma não está relacionado à droga, mas é, provavelmente, um efeito secundário da injeção intramuscular. O autor relata ainda que em sete crianças foram observadas outras reações adversas que variavam de leve a moderada, e não foi necessária nenhuma intervenção médica. O autor, porém, não explica porque concluiu que a dor no local da aplicação não está relacionada à penicilina em si, mas por se tratar de uma injeção intramuscular. Talvez ele tenha se baseado nos registros históricos de acidentes com injeções, sendo um dos primeiros com bismuto (para o tratamento de sífilis) em 1929 .

Babiker (1986) realizou estudo epidemiológico do tipo coorte, com quarenta e duas crianças para verificar o cumprimento do tratamento com dois esquemas diferentes, um por via oral (comprimidos de penicilina) e outro por via injetável (benzilpenicilina benzatina 1.200.000 U). O autor concluiu que por via injetável o cumprimento do

tratamento se manteve em níveis elevados. Ele observou que além da dor no local da injeção, nenhum outro efeito adverso foi observado.

Bass (1996) afirma, em seu estudo, que desde a introdução da benzilpenicilina benzatina em 1952, ela tem sido aceita como padrão ouro para o tratamento de faringites estreptocócicas, mas o seu uso tem sido associado a dor ou à hipersensibilidade dolorosa no local da injeção, podendo variar o grau de severidade, inclusive dificultando a marcha, em casos extremos. O estudo avalia o grau de severidade da dor e a efetividade de diferentes tipos de preparados com benzilpenicilina benzatina e conclui que o melhor tratamento para crianças, ou seja, mais eficaz e menos doloroso, é o que contém a associação de benzilpenicilina benzatina com a benzilpenicilina procaína.

Bycroft (2000), testa, também, se a associação de benzilpenicilina benzatina com a benzilpenicilina procaína é menos dolorosa. A conclusão do autor é que a associação diminui a dor, de forma estatisticamente significativa.

Como esses estudos foram publicados mais recentemente, isso comprova que apesar de ser a dor um sintoma muito conhecido, não foi encontrada nenhuma solução para o problema.

Portanto, os estudos epidemiológicos, observações experimentais de eficácia e efetividade da benzilpenicilina benzatina, deverão no futuro serem analisados e principalmente após um esforço maior na captura dos estudos não publicados junto aos fabricantes, as agências reguladoras internacionais e em outras fontes complementares.

O FUTURO

Todos esses achados podem contribuir muito para estudos futuros, e para a prática clínica no dia-a-dia dos serviços de saúde. É preciso aperfeiçoar a técnica de aplicação, a escolha do local mais adequado, principalmente quando o paciente for uma criança, e o diagnóstico precoce das reações e o tratamento das mesmas.

Na análise das informações contidas nos processos dos produtos analisados no INCQS (Anexo 3), observou-se que:

- ✓ as descrições das características dos sinais, sintomas, sequelas e evolução das reações adversas estavam muito incompletas, e não havia menção sobre as causas prováveis para o seu surgimento dessas reações adversas;

- ✓ a técnica de aplicação na maioria dos casos foi descrita como correta, e em apenas um caso ocorreu erro de aplicação;
- ✓ havia pouca informação sobre o produto utilizado.
- ✓ as informações sobre os pacientes eram precárias: apenas 17% continha a idade do paciente

No dia a dia dos serviços de saúde, é pouco usual anotar na ficha do paciente informações sobre o produto, tais como, nome, nome do fabricante, lote e validade. Este tipo de procedimento, ao acarretar informações incompletas, dificulta a coleta de dados, o estudo da etiologia das reações adversas ocorridas e, conseqüentemente, as ações de vigilância sanitária e epidemiológica.

Entretanto, esse conjunto de denúncias, e os resultados laboratoriais obtidos (Anexo 5), demonstram claramente a existência de problemas, Cabe aos fabricantes buscar , urgentemente, soluções definitivas, face a gravidade das reações adversas ocorridas e a importância do produto para a saúde. Os resultados dessa revisão sistemática reforçam essa necessidade. Como profetizou Schanzer (1979, artigo 34, Anexo 11), se não houver nenhuma alteração na fabricação do produto para permitir um uso mais seguro desta preparação, mais acidentes poderão acontecer.

Cabe aos órgãos de vigilância sanitária o desenvolvimento de estudos de verificação da interferência das características físicas, físico-químicas, químicas e biológicas no surgimento das reações adversas não alérgicas, e em conjunto com a vigilância epidemiológica, os estudos epidemiológicos para a verificação da associação entre a qualidade do produto e o surgimento das mesmas, com a finalidade de introduzir novas especificações para o produto.

Como diz Silva (2000), as monografias oficiais dos produtos, onde constam as especificações para cada produto, não retratam o modelo ideal, mas o admissível. Na maioria das vezes, as normas não estabelecem valores nominais, mas limites de tolerância, o que pode ser considerado como padrão mínimo para aceitação do produto, objetivando assegurar a eficácia e a segurança do mesmo. Logo, a norma oficial representa o risco aceitável, num dado momento, face ao conhecimento acumulado. Ela incorpora o reconhecimento social do risco e a necessidade de controle do mesmo. Significa dizer que, pelo menos os testes nela inscritos, deverão ser realizados sem detrimento de outros testes que o laboratório julgue necessário, para elucidar denúncias de sinistros ou de qualquer outra irregularidade.

Recentemente, a Funasa constatou a existência de reações adversas a produtos com antimoniato de meglumina, reações estas com características muito semelhantes às ocorridas com a suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina. A partir daí, realizou um estudo de coorte para verificar a associação entre o uso do produto e o surgimento das reações e solicitou ao INCQS e à Faculdade de Farmácia de Santa Maria a realização de ensaios físicos, físico-químicos, químicos e biológicos do produto em questão. Posteriormente, os atores envolvidos discutiram os resultados, juntamente com a Anvisa, e concluíram pela interdição do produto.

Concluindo, os resultados encontrados fortalecem a necessidade de:

- ✓ analisar sistematicamente, os estudos experimentais e observacionais identificados;
- ✓ realizar estudos epidemiológicos, na rede assistencial do SUS, para avaliar a ocorrência de reações adversas não alérgicas após o uso da suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina, no Brasil, sua etiologia, e a relação com as características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas do produto e com as técnicas de aplicação. O aumento dos casos de sífilis, e de outras doenças sexualmente transmissíveis, alertam para a importância do problema, mesmo sendo tais doenças mais prevalentes entre os jovens e os adultos do que entre as crianças;
- ✓ envolver os fabricantes, e os órgãos de vigilância sanitária e vigilância epidemiológica, no esforço de aprimoramento do produto e de identificação dos produtores da matéria-prima e de suas características.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BABIKER, M.A., 1986. Compliance with Penicillin Prophylaxis by Children With Impaired Splenic Function. *Trop. Geogr. Med*, 38: 119-122.
- BERGESON, P.S., 1982. Intramuscular Injections in Children. *Pediatrics*, 70: 944-948.
- BYCROFT, T.C. et al, 2000. When Choosing Injetable Penicillin for the Treatment of Group A Beta-hemolytic Streptococcal Pharyngitis, There is a Less Painful Choise. *Pediatrics*, 16:398-400.
- BYCROFT, T.C. et al, 2000. When Choosing Injetable Penicillin for the Tratment of Group A Beta-hemolytic Streptococcal Pharyngities, There is a Less Painful Choise. *Pediatrics*; 16: 398-400.
- CAU, G. & FAURE, J., 1959. Les accidents non infectieux de la pénicillinothérapie. *Ann. Soc. Méd. Légale*; 39: 2
- COMBES, M. A., 1960. Sciatic nerve injry in infants: recognition and prevention of intragluteal injections. *JAMA*; 173: 1336
- COOK, D.J.; SACKETT, D.L.; SPITZER, W.O., 1995. Methodologic Guidelines for Sistematic Reviews of Randomized Control Trials in Health Care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J. Clin Epidemiol*, 48: 167 –171.
- COUTINHO, E.S.F., 2002. Meta-análise *In: Epidemiologia* (Medronho R.A et al, org.), pp. 447- 455, São Paulo, Ed. Atheneu.
- DEF 99/2000 - Dicionário De Especialidades Farmacêuticas, 28. ed 2000, Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas Ltda.
- DICKERSON, K., 1990. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA*; 263: 1385-1389
- DÓRIA, N.D.; MIRANDA, M.C.C.; PRESGRAVE, O.F.; ALVES, E.; PRESGRAVE, R.F.; FÍNGOLA, F.F., FREITAS, J.C.B.R; LOPES, M.C. , 1997. Suspensões Injetáveis de Benzilpenicilina Benzatina: avaliação de 46 Amostras com Denúncia Quanto à Qualidade. In: IV CONGRESSO BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS, SOBRAVIME, Curitiba.
- EASTERBROOK, P.J. et al., 1991. Publication bias in clinical research. *Lancet*; 337: 867-872
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt I il. p. 4-8.
- FELSON, D. T., 1992. Bias in Meta-Analytic Research. *J. Clin. Epidemio*; 45: 885-892,
- FUCHS, F. D. & WANNMCHER, L. (1998). *Farmacologia Clínica, Fundamentos da Terapêutica Racional*.
- GOODMAN & GILMAN, 1990. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* , 8 ed. , p.1047-1097, New York , USA: Pergamon Press.

GOODMAN & GILMAN, 1995. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 9 ed., pp. 1073 –1101, New York , USA: Pergamon Press.

GRÉGOIRE, G. et al., 1995. Selecting the language of the publications included in meta-analysis: Is there a Tower of Babel Bias ?, *J. Clin. Epidemiol*, 48: 159-163.

GROVES, M J, 1988. *Parenteral Technology Manual, an introduction to formulation, production and quality aspects of parenteral products*, 2. ed., pp. 50-51, Prairie View: Interpharm Press.

HERDY, G. V. et al, 1996. Profilaxia secundaria na febre reumática. Antibioticoterapia oral versus penicilina benzatina. *Arq. Brás. Cardiol.*, 67:331-333

INCQS (Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde), 1994. *Relatório sobre as análises de Pencilina G Benzatina realizado pelo INCQS entre 1990 e 1993*. Rio de Janeiro: INCQS, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde.

JENICEK, Milos., 1989. Meta-Analysis in medicine where we are and where we want to go. *J. Clin. Epidemiol.*, 42: 35-44.

LICHTER, H. et al, 1986. Rapid Syntomatic Relief of Streptococcal Pharyngitis in Children, *Clinical Therapeutics*, 8: 658-666.

LIMA, L F M et al., 1993. *Vigilância Sanitária de Medicamentos e Correlatos*, pp. 54, Rio de Janeiro: Qualitymark Editora,

MACARTHUR, C; FORAM, P.J.; BAILAR III, J.C., 1995. Qualitative assessment of studies included in a meta-analysis: des and the risk of pregnancy loss. *J. Clin. Epidemiol.* , 48:739-747.

MALOTA , V.H.; JEZDINSKÝ, J.; DUSEK, J., 1983. Die Pathogenese der embolo – toxischen Reaktien. *Z Gesamte Inn Méd.*, 38: 425-429.

MARTINDALE the extra pharmacopeia. 31 ed., London: Royal Pharmaceutical Society, 1996, p.179.

MS (Ministério da Saúde), 2002. *Relatório da II reunião para implantar o monitoramento de doenças não transmissíveis, de seus fatores de risco e de outros agravos à saúde*. Brasília: Vigilância das doenças não transmissíveis, de seus fatores de risco e de outros agravos à saúde, Vigilância Epidemiológica, Fundação Nacional de Saúde, Miniistério da Saúde. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br>. Acesso em 13/06/2002.

MS (Ministério da Saúde), 2002. *Aspectos Epidemiológicos da difteria*, índice geral, Guia de Vigilância Epidemiológica, Vigilância Epidemiológica, Fundação Nacional de Saúde, Miniistério da Saúde. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br>. Acesso em 13/06/2002.

MS (Ministério da Saúde), 2002. *Aspectos Epidemiológicos da febre reumática*, índice geral, Guia de Vigilância Epidemiológica, Vigilância Epidemiológica, Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br>. Acesso em 13/06/2002

MS (Ministério da Saúde), 2002. *Morbidade hospitalar por local de internação*, Região e Unidade da Federação, Informações em Saúde, Datasus, Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br> . Acesso em 13/06/2002

MS (Ministério da Saúde), 2000. *Programas e Projetos, Doenças Reumáticas, Febre Reumática, Resultado do Consenso sobre Febre Reumática*, Brasília: Disponível em: <http://www.saude.gov.br>

MS (Ministério da Saúde), 1999. Boletim Epidemiológico on line, Ano 1, nº 4, Funasa, Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br> . Acesso em 13/12/99

MS (Ministério da Saúde), 1995. Portaria nº 116, de 22 de novembro de 1995, que trata da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no preparo de produtos oficiais. *Diário Oficial [da] União, Brasília, DF*, 23 nov. Seção I pp 5.762

MS (Ministério da Saúde), 1993. *Parecer da Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira*, ofício nº 095/93 do Dr. Celso F. Bittencourt, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 16 de Julho.

MORENO,A.B., 1999. *Avaliação da Qualidade de Vida em Pacientes Laringectomizados: uma revisão sistemática*. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

MULROW, C. & OXMAN, A., editors, 2002. *Cochrane Reviewers Handbook 4.1.5* [updated April. In: *The Cochrane Library Issue 2*, 2002. Oxford: Update Software. Updated quarterly.

MULROW, C. D., 1995. Rationale for Systematic Reviews. In: *Systematic Reviews* (Chalmers, I., Altman, D., org.), pp. 1-8, London, Great Britain: BMJ Publishing Group.

OGA , Sezi, 1993.. *Carta do Professor Sezi Oga*, Instituto de Ciências Biomédicas da USP, ao Dr. Dárcio Calligaris, Gerente do Desenvolvimento Farmacotécnico da FURP : contendo informações sobre ... São Paulo, 15 de Julho.

OLIVEIRA, F.J., 1998. *O colesterol total sérico como fator de risco para o desenvolvimento de doença cardíaca coronariana em idosos: uma meta-análise qualitativa*. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

OXMAN, A. D. ; GUYATT, G.H., 1991. Validation of an index of the quality of review articles. *J. Clin Epidemiol*, 44: 1271-1278.

PARROT,E.L.,1970. *Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics*, pp. 346-348, Minneapolis, USA: Burgess Publishing Co.

PERREIRA, M.G., 1995. *Epidemiologia - Teoria e Prática*, Editora Guanabara Koogan. 595 p. Rio de Janeiro

PINHEIRO, R.S., TORRES, T.Z.G., 2002. Análise Exploratória de dados. In: *Epidemiologia*, (Medronho R.A et al, org.), pp. 227 – 244, São Paulo, Ed. Atheneu.

- PRISTA, L.N., ALVES, A. C. , MORGADO, R., 1990. *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica*, 3ª ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. (Falta página)
- ROSENTAHAL,R., 1979. The "file-drawer problem"and tolerance for null results. *Psychol Bul*, 86: 638-641.
- ROZENFELD,S., PEPE V.L.E., 1992. GTA 1992/93 - *Guia Terapêutico Ambulatorial*, Porto Alegre: Artes Médicas.
- SCHANZER H.; JACOBSON J.H., 1985. Tissue Damage Caused by the Intramuscular Injection of Long-Acting penicillin. *Pediatrics*, 75: 741-744.
- SCHEINBERG, I. & ALLENSWORTH, M., 1957. Sciatic neuropathy in infants related to antibiotic injections. *Pediatrics*; 19: 261.
- SLAVIN , R. E., 1995. Best evidence synthesis: an Intelligent alternative to meta-analysis. *J. Cin. Epidemiol*, 48 : 9-18
- SILVA , A C. P. 2000. O laboratório oficial na avaliação analítica. In: *Fundamentos da Vigilância Sanitária* (Rozenfeld , S., org.), pp. 271 – 301.Rio de Janeiro: Editora Fiocruz.
- SILVA FILHO, A., 2002. Programa de banco de dados e análise para o estudo de revisão sistemática sobre as reações adversas após aplicação de penicilina, baseado no epi info 6.04d, versão 1.0 , Rio de Janeiro.
- STREINER, D. & NORMAN, G. R., 1989. *Helth Measurement Scales – A Pratical Guide to their Development and Use*. New York: Oxford University Press, pp 4-10.
- THE JAPANESE Pharmacopea 13 ed., 1996. Tokyo: Yakuji Nippo, pp 8
- THE UNITED States Pharmacopea 23, 1994. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, INC, 2067p. il .
- THE UNITED States Pharmacopea 22, 1990. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, INC , 2067p. il..

ANEXO 1

RESENTAÇÕES COM BENZILPENICILINA BENZATINA REGISTRADAS
NO MINISTÉRIO DA SAÚDE - 2000

Produto	Apresentação	Fabricante
Benzilpenicilina Benzatina Benzetacil 150.000 U/MI	Sus Inj Cx 50 Fa Inc X 4 MI	Eurofarma Laboratorios Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Benzetacil 600.000 U	Po Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc + Dil X 2 MI	Eurofarma Laboratorios Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Benzetacil 1.200.000 U	Sus Inj Ct Fa Vd Inc + Dil X 2 MI	Eurofarma Laboratorios Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Basf Generix 1.200.000 UI	Po Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Dil X 3 MI	Knoll Prods Quims Farmaceuticos Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina Basf Generix 600.000 UI	Po Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Dil X 3ml.	Knoll Prods Quims Farmaceuticos Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Penretard 1200000 UI	Po Inj Cx 50 Fa Vd Inc + Dil X 4 MI	Companhia Brasileira De Antibioticos-Cibran
Benzilpenicilina Benzatina Penretard 1200000 UI	Po Inj Cx Fa Vd Inc + Dil X 4 MI	Companhia Brasileira De Antibioticos-Cibran
Benzilpenicilina Benzatina Penretard 600000 UI	Po Inj Cx Fa Vd Inc + Dil X 3 MI	Companhia Brasileira De Antibioticos-Cibran
Benzilpenicilina Benzatina Penretard 600000 UI	Pó Inj Cx 50 Fa + Dil X 3 MI	Companhia Brasileira De Antibioticos-Cibran
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 U	Po P/Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Amp Dil X 3 MI	Medley S/A Industria Farmaceutica
Benzilpenicilina Benzatina 600000 U	Po P/Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Amp Dil X 3 MI	Medley S/A Industria Farmaceutica
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 U	Po P/Sus Inj Ct 1 Fa + Amp Dil X 3 MI	Medley S/A Industria Farmaceutica
Benzilpenicilina Benzatina 600000 U	Po P/Sus Inj Ct 1 Fa + Amp Dil X 3 MI	Medley S/A Industria Farmaceutica
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Sus Inj Cx 50 Fa + Amp Dil X 4 MI	Ariston Inds Quims Ftcas Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Sus Inj Ct 1 Fa + Amp Dil X 4 MI	Ariston Inds Quims Ftcas Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Sus Inj Ct 50 Fa + Amp Dil X 4 MI	Ariston Inds Quims Ftcas Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Sus Inj Ct 1 Fa + Amp Dil X 4 MI	Ariston Inds Quims Ftcas Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Pó Inj Ct 50 Fa + Dil X 4 MI	Laboratorio Teuto Brasileiro Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Pó Inj Ct 50 Fa + Dil X 4 MI	Laboratorio Teuto Brasileiro Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Sol Inj 01 Fa Vd Inc + Dil 4 MI	Laboratório Neo Química Comércio E Indústria Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Sol Inj 50 Fa Vd Inc + Dil 4 MI	Laboratório Neo Química Comércio E Indústria Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Sol Inj 50 Fa Vd Inc + Dil 4 MI	Laboratório Neo Química Comércio E Indústria Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Sol Inj 01 Fa Vd Inc + Dil 4 MI	Laboratório Neo Química Comércio E Indústria Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina Netacil 1200 1200.000 UI	Po Sus Inj Ct 50 Fa Vd Inc+50 Dil X 4ml(Bem Hosp)) Neckerman Industria Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Netacil 1200 1200.000 UI	Po Sus Inj Ct Fa Vd Inc + Dil X 4 MI	Neckerman Industria Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Netacil 600 600.000 UI	Po Sus Inj 50 Fa Vd Inc + 50 Dil X 4 MI(Bem Hosp)	Neckerman Industria Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Netacil 600 600.000 UI	Po Sus Inj Ct Fa Vd Inc + Dil X 4 MI	Neckerman Industria Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 2400000 UI	Po Sol Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Amp Dil X 10 MI	Instituto Farmoterápico Neovita Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina 2400000 UI	Pó Sol Inj Cx 1 Fa Vd Inc + Amp Dil X 10 MI	Instituto Farmoterápico Neovita Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Pó Sol Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Amp Dil X 5 MI	Instituto Farmoterápico Neovita Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Po Sol Inj Cx 1 Fa Vd Inc + Amp Dil X 5 MI	Instituto Farmoterápico Neovita Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Po Sol Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Amp X 4 MI	Instituto Farmoterápico Neovita Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Po Sol Inj Cx 1 Fa Vd Inc + Amp Dil X 4 MI	Instituto Farmoterápico Neovita Ltda.

Produto	Apresentação	Fabricante
Benzilpenicilina Benzatina 300000 UI	Po Sol Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Amp Dil X 3 MI	Instituto Farmoterápico Neovita Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina 300000 UI	Po Sol Inj Cx 1 Fa Vd Inc + Amp Dil X 3 MI	Instituto Farmoterápico Neovita Ltda.
Benzilpenicilina Benzatina 600.000 U	Po P/ Sus Inj Cx 50 Fa + 50 Amp Dil X 4 MI	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1.200.000 U	Po P/Sus Inj Cx 50 Fa + 50 Amp Dil X 4 MI	Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Longacilin 2400000 UI	Po P/Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Dil X 7 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Longacilin 2400000 UI	Po P/Sus Inj Cx 10 Fa Vd Inc + Dil X 7 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Longacilin 1200000 UI	Po P/Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Dil X 3 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Longacilin 1200000 UI	Po P/Sus Inj Cx 10 Fa Vd Inc + Dil X 3 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Longacilin 600000 UI	Po P/Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Dil X 3 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Longacilin 600000 UI	Po P/Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Dil X 3 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Longacilin 600000 UI	Po P/Sus Inj Cx 10 Fa Vd Inc + Dil X 3 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Longacilin 300000 UI	Po P/ Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Dil X 2 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Longacilin 300000 UI	Po Sus Inj Cx 10 Fa Vd Inc + Dil X 2 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI 300000 UI/MI	Sus Inj Ct 10 Amp X 4 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI 150000 UI/MI	Sus Inj Ct 10 Amp X 4 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 2400000 UI 300000 UI MI	Sus Inj Ct 50 Amp X 8 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 2400000 UI 300000 UI MI	Sus Inj Ct 25 Amp X 8 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 2400000 UI 300000 UI MI	Sus Inj Ct Amp X 8 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI 300000 UI MI	Sus Inj Ct 50 Amp X 4 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI 300000 UI MI	Sus Inj Ct 25 Amp X 4 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI 300000 UI MI	Sus Inj Ct Amp X 4 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI 150000 UI MI	Sus Inj Ct 50 Amp X 4 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI 150000 UI MI	Sus Inj Ct 25 Amp Amp 4 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI 150000 UI MI	Sus Inj Ct Amp X 4 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 300000 UI 150000 UI MI	Sus Inj Ct 50 Amp X 2 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 300000 UI 150000 UI MI	Sus Inj Ct 25 Amp X 2 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 300000 UI 150000 UI MI	Sus Inj Ct Amp X 2 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI 300000 UI/MI	Sus Inj Ct 10 Amp X 4 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI 150000 UI/MI	Sus Inj Ct 10 Amp X 4 MI	Biolab Sanus Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Po Inj + Dil Cx 50 Fa Vd Inc + Cx 50 Amp X 5 MI	Fundacao Para O Remedio Popular-Furp
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Po Inj + Dil Cx 50 Fa Vd Inc + Cx 50 Amp X 5 MI	Fundacao Para O Remedio Popular-Furp

Produto	Apresentação	Fabricante
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Po Inj + Dil Cx 50 Fa + 50 Amp X 5 MI	Fundacao Para O Remedio Popular-Furp
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Sus Inj Cx 50 Amp Vd Inc X 4 MI	Fundacao Para O Remedio Popular-Furp
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc X 4 MI	Fundacao Para O Remedio Popular-Furp
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Po Inj Cx 50 Fa Vd Inc + 50 Amp Dil X 5 MI	Fundacao Para O Remedio Popular-Furp
Benzilpenicilina Benzatina 1200000 UI	Sus Inj Cx 50 Fa Inc + Dil X 4 MI	Laboratorio Itafarma Ltda
Benzilpenicilina Benzatina 600000 UI	Sus Inj Cx 50 Fa Inc + Dil X 4 MI	Laboratorio Itafarma Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Benzatil 1.200.000 UI	Pó Sus Inj Ct 50 Fa Vd Inc + Amp Dil X 4 MI	Cifarma Cientifica Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Benzatil 1.200.000 UI	Pó Sus Inj Ct Fa Vd Inc + Amp Dil X 4 MI	Cifarma Cientifica Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Benzatil 600.000 UI	Pó Sus Inj Ct 50 Fa Vd Inc + Amp Dil X 4 MI	Cifarma Cientifica Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Benzatil 600.000 UI	Pó Sus Inj Ct Fa Vd Inc + Amp Dil X 4 MI	Cifarma Cientifica Farmaceutica Ltda
Benzilpenicilina Benzatina + Benzilpenicilina Potassica Benzetacil RI 1200000 U	Po Inj Ct Fa	Laboratorios Wyeth Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Procaina Potassica Benzetacil Reforcado 1200000 U	Sus Inj Ct Fa + Dil X 2 MI	Laboratorios Wyeth Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Procaina Potassica Benzetacil 400.000 U/MI	Sus Inj Cx 25 Fa Vd Inc + Dil X 6 MI	Laboratorios Wyeth-Whitehall Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Procaina Potassica Benzetacil 300.000 U/MI	Sus Inj Cx 25 Fa Vd Inc X 8 MI	Laboratorios Wyeth-Whitehall Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Procaina Potassica Benzetacil 300.000 U/MI	Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc X 4 MI	Laboratorios Wyeth-Whitehall Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Procaina Potassica Benzetacil 150.000 U/MI	Sus Inj Cx 25 Fa Vd Inc X 2 MI	Laboratorios Wyeth-Whitehall Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Procaina Potassica Benzetacil 150.000 U/MI	Sus Inj Cx 50 Fa Vd Inc X 4 MI	Laboratorios Wyeth-Whitehall Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Procaina Potassica Benzetacil 1.200.000 U	Po Sus Inj Cx 25 Fr Vd Inc + Dil X 3 MI	Laboratorios Wyeth-Whitehall Ltda
Benzilpenicilina Benzatina + Benzilpenicilina Potassica Benzetacil RI 1200000 U	Po Inj Ct Fa	Laboratorios Wyeth-Whitehall Ltda
Benzilpenicilina Benzatina Procaina Potassica Benzetacil Reforcado 1200000 U	Sus Inj Ct Fa + Dil X 2 MI	Laboratorios Wyeth-Whitehall Ltda
PENICILINA G BENZATINA 600000 UI	SUS INJ CX FA + DIL	EUROFARMA LABORATORIOS LTDA
PENICILINA G BENZATINA 600000 UI	SOL INJ CX 50 AMP + DIL	EUROFARMA LABORATORIOS LTDA
PENICILINA G BENZATINA 1200000 UI	SUS INJ CX FA + DIL	EUROFARMA LABORATORIOS LTDA
PENICILINA G BENZATINA 1200000 UI	SOL INJ CX 50 AMP + DIL	EUROFARMA LABORATORIOS LTDA
PENICILINA G BENZATINA 600 000 INAF150 000 UI/ML	SUS INJ CT FA X 4 ML	EUROFARMA LABORATORIOS LTDA
PENICILINA G BENZATINA 1 200 000 INAF300 000 UI/ML	SUS INJ CT FA X 4 ML	EUROFARMA LABORATORIOS LTDA
PENICILINA G BENZATINA 1200000UI	SOL INJ CX C/ 50 FR S + 50 AMPS	LABORATORIO FARMACEUTICO DO ESTADO DE PERNAMBUCO
PENICILINA G BENZATINA 600000UI	SOL INJ CX C/ 50 FR S + 50 AMPS	LABORATORIO FARMACEUTICO DO ESTADO DE PERNAMBUCO
PENICILINA G BENZATINA 6.000.000 UI	CX C/ 50 FR AMP CTD PO E 50 AMP DE DILUENTE	EMS IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA 1.200.000 UI	CX C/50 FR AMP CTD PO E 50 AMP DE DILUENTE	EMS IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA 600000 UI	PO LIOF INJ CX 100 FA + AMP DIL X 5 ML	VIRTUS IND E COM LTDA
PENICILINA G BENZATINA KITAPEN400000 UI	SOL INJ CT FA VD INC + DIL X 3 ML	DANSK-FLAMA INST DE FISILOGIA APLICADA LTDA

Produto	Apresentação	Fabricante
PENICILINA G BENZATINA KITAPEN400000 UI	SOL INJ CT 50 FA VD INC + DIL X 3 ML	DANSK-FLAMA INST DE FISILOGIA APLICADA LTDA
PENICILINA G BENZATINA * KITAPEN 600000 UI	SOL INJ CT FR VD INC + DIL X 4 ML	DANSK-FLAMA INST DE FISILOGIA APLICADA LTDA
PENICILINA G BENZATINA * KITAPEN 600000 UI	SOL INJ CT 50 FA VD INC + DIL X 4 ML	DANSK-FLAMA INST DE FISILOGIA APLICADA LTDA
PENICILINA G BENZATINA * KITAPEN 1200000 UI	SOL INJ CT FA VD INC + DIL X 5 ML	DANSK-FLAMA INST DE FISILOGIA APLICADA LTDA
PENICILINA G BENZATINA * KITAPEN 1200000 UI	SOL INJ CT 50 FA VD INC + DIL X 5 ML	DANSK-FLAMA INST DE FISILOGIA APLICADA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 600000 UI	SOL INJ CT FA VD AMB + DIL X 2 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 1200000 UI	SOL INJ CT 50 FA VD AMB+50 DIL X 4 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 600000 UI	SOL INJ CT 50 FA VD AMB+50 DIL X 2 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 1200000 UI	SOL INJ CT FA VD AMB + DIL X 4 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 2400000 UI	LIOF INJ CT 25 FA AMB + 25 DIL X 8 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 2400000 UI	LIOF INJ CT 50 FA AMB + 50 DIL X 8 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 2 400 000 U	PO INJ - DIL CX C/50 FA-AMP DIL C/8 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 2 400 000 U	PO INJ - DIL CX C/25 FA-AMP DIL C/8 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 300 000 U	SUS INJ CT 50 AMP X 2 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 600 000 U	SUS INJ CT 50 AMP X 4 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 1 200 000 U	SUS INJ CT 50 AMP X 8 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA ENDOTERAPICA 2 400 000 U	SUS INJ CT 50 AMP X 8 ML	ENDOTERAPICA DO BRASIL IND FTCA LTDA
PENICILINA G BENZATINA 600000 UI	PO INJ CX 50 FA VD AMB + DIL X 4 ML	LABORATORIO QUIMICO FARMACEUTICO DO EXERCITO
PENICILINA G BENZATINA 1200000 UI	PO INJ CX 50 FA VD AMB + DIL X 4 ML	LABORATORIO QUIMICO FARMACEUTICO DO EXERCITO

Fonte: Banco de Dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

* Associação medicamentosa(Dicionário de Especialidades Farmacêuticas – DEF)

ANEXO 2

MORBIDADE HOSPITALAR DO SUS, POR LOCAL DE INTERNAÇÃO – BRASIL

Internações por difteria/ SUS, segundo regiões do País, de 1996 a 2001

Região	1996	1997	1998	1999	2000	2001	total
Região Norte	24	12	8	16	22	21	103
Região Nordeste	69	66	67	66	57	45	370
Região Sudeste	79	94	56	33	27	25	314
Região Sul	48	24	52	48	21	12	205
Região Centro-Oeste	7	19	5	8	11	5	55
Total	227	215	188	171	138	108	1047

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Internações por febre reumática/ SUS, segundo regiões do País, de 1996 a 2001

Região	1996	1997	1998	1999	2000	2001	total
Região Norte	1153	1004	624	634	616	603	4634
Região Nordeste	4193	3817	2211	1981	2140	2403	16745
Região Sudeste	3273	3033	1919	1641	1580	1230	12676
Região Sul	1508	1413	737	555	532	547	5292
Região Centro-Oeste	825	788	529	482	442	446	3512
Total	10952	10055	6020	5293	5310	5229	42859

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Internações por sífilis/ SUS, segundo regiões do País, de 1996 a 2001

Região	1996	1997	1998	1999	2000	2001	total
Região Norte	118	148	135	221	346	337	1305
Região Nordeste	533	665	851	978	1106	1449	5582
Região Sudeste	987	1073	1233	1207	1567	2070	8137
Região Sul	255	274	363	440	596	569	2497
Região Centro-Oeste	87	76	86	66	95	144	554
Total;	1980	2236	2668	2 912	3710	4 569	18075

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

ANEXO 3

**AMOSTRAS DE PRODUTOS COM BENZILPENICILINA BENZATINA ANALISADAS NO INCQS, COM DENÚNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS
E DIFICULDADE DE RECONSTITUIÇÃO DA SUSPENSÃO NO PERÍODO, 1990 A 1998**

fabricante	nº de amostras	amostra nº	reação local e solicitante	tipo de análise realizada	conclusão
furp	1	1285/90	dor intensa, forte irritação local e formação de abscesso sec. de saúde de curitiba/pr	aspecto, pirogênio, ph, identificação e teor do princípio ativo, esterilidade	satisfatória. estava de acordo com as especificações. a causa dos efeitos adversos foi atribuída a reação alérgica ao medicamento
ems	2	3580/91 3581/91	alterações da cor e não diluir com agitação normal sec. estadual de saúde do Paraná	aspecto	insatisfatória. suspensão contendo líquido amarelado quando em repouso. presença de grumos amarelos não desintegrando após forte agitação
inaf furp	1 1	617/92 618/92	urticária generalizada, descendente, paraparesia de membros inferiores com isquemia imediata no local da aplicação e alterações hemodinâmicas; passou a apresentar cianose nos dedos do pé direito após cerca de 16 horas dor local intensa, isquemia imediata do msd, posterior necrose das falanges distais e persistência de dor intensa contínua sec. municipal de saúde de belo horizonte	aspecto, ph, identificação e teor do princípio ativo, acidez ou alcalinidade, substâncias oxidáveis, esterilidade	satisfatória
ens troge medical sem	1 1 1	1407/92 1518/92 1637/92	abscessos com sinais flogísticos, com flutuações e desenvolvimento até drenagem sec. estadual de saúde do df casos de abscessos no local da aplicação que aparece após 7 a 10 dias da aplicação. sec. estadual de saúde do mato grosso do sul dificuldade de diluição e causa reação local. sec. de saúde de curitiba/pr	aspecto, ph, identificação e teor do princípio ativo, impurezas, esterilidade	o pó para suspensão foi considerado satisfatório, mas o diluente que acompanha o produto foi insatisfatório por apresentar a composição do diluente como álcool benzílico, propilenoglicol e citrato de sódio
furp	14	2062/92 136/93 552/93 a 561/93	abscessos profundos com período de aparecimento médio de 40 dias após a aplicação, alguns chegando a aparecer após 200 dias. -o líquido drenado dos abscessos em alguns apresentam "pó branco" semelhante a cristais do produto. -foram realizadas culturas e observado presença de staphylococcus em duas delas, na maioria iniciam como abscesso estéril	esterilidade, aspecto, identificação e teor do princípio ativo, determinação do tamanho de partículas	insatisfatória. foi detectado partículas acima de 100 micras
furp ems	 1	565/93 566/93 562/93	- verifica-se com frequência recidivas dos abscessos com necessidade de várias drenagens culminado com exereses da fístula por necrose do tecido. sec. de saúde de curitiba/pr	esterilidade, aspecto, identificação e teor do princípio ativo, determinação do tamanho de partículas	insatisfatória. foi detectado partículas acima de 100 micras

Continuação

fabricante	nº de amostras	amostra nº	reação local e solicitante	tipo de análise realizada	Conclusão
ems cibran	1 1	563/93 564/93	formação de abscesso sec. de saúde de curitiba/pr	esterilidade, aspecto, identificação e teor do princípio ativo, determinação do tamanho de partículas	Satisfatória
eurofarma laboratório farmacêutico	1	903/95	entupimento de agulha, sendo necessário dar até 3 picadas nas crianças formação de abscessos nos pacientes sec. municipal de saúde de s. josé dos campos/sp	esterilidade, aspecto, identificação e teor do princípio ativo, análise de rótulo	insatisfatória. o nome do produto não segue a dcb, em desacordo c/ dec.793/93. com relação à denúncia, respondemos que o estudo de verificação das causas de formação do abscesso estão em andamento no incqs
lafep	2	1808/95 1809/95	não ocorreu diluição adequada e causando alergia cutânea nos pacientes coletado pela sec. estadual de saúde no posto de saúde de corbélia/pr	esterilidade, aspecto, identificação e teor do princípio ativo, análise de rótulo	insatisfatória. o nome do produto não segue a dcb, em desacordo com 793/93. os resultados dos ensaios realizados não indicam as possíveis causas dos efeitos adversos notificados. o incqs está realizando estudo da influência do tamanho de partículas na formação de abscessos, até o momento não concluído
ems	1	780/97	provocando reações adversas(edema, dor local, vermelhidão) e alterações organolépticas (dificuldade de diluição e entupimento de agulha) sec. municipal de saúde de curitiba/pr		
furp	1	1118/97	problemas de diluição e irritação grave em um paciente sec. municipal de saúde de almirante tamandaré/pr		
endoterapica do brasil	2	2244/96 2245/96	problemas de diluição prefeitura municipal de colombo/pr	aspecto	insatisfatória. após adição do diluente no frasco-ampola e posterior forte agitação não foi possível suspender totalmente o pó. esta impossibilidade inviabiliza a realização da análise e o seu uso.
lafep	4	534/97 1289/97 3284/98 3285/98	problemas de diluição sec. de saúde de foz do iguaçu/pr dor intensa no local da aplicação. pó colado no frasco, líquido espesso e espumante dificultando a aplicação formação de grumos, que impedem a dissolução sec. estadual de saúde da bahia	aspecto	insatisfatória. após adição do diluente no frasco-ampola e posterior forte agitação não foi possível suspender totalmente o pó. esta impossibilidade inviabiliza a realização da análise e o seu uso.
ems	1	679/97	reação local, dor, calor, rubor, endurecimento e dificuldade de diluição		

Continuação

fabricante	nº de amostras	amostra nº	denúncia e solicitante	tipo de análise realizada	Conclusão
sanus farmacêutica ltda	9	266/95 1708/95 71/96 72/96 235/96 236/96 900/96 806/96 2078/96	problemas de diluição gtvisa – barueri/sp, instituto de saúde do df, pref. municipal de joão monlevade/mg, sec. municipal de higiene e saúde de santos/sp, pref. municipal de paranaguá/pr, sec. municipal de saúde de apucarana/sp, fundação de assistência médica de contagem/mg	aspecto	insatisfatória. suspensão heterogenea, com depósito na forma de precipitado insolúvel. após agitação constante, não foi possível reconstituir a suspensão. esta impossibilidade inviabiliza a realização da análise e o seu uso.
itafarma	2	548/95 909/95	desmaio após aplicação, fortes dores na perna e dificuldade de andar sec. estadual de saúde de minas gerais formação de abcesso, a diluição não pode ser realizada c/ água destilada, o diluente indicado, quando adicionado forma espuma, o rótulo informa que a administração pode ser intramuscular e endovenosa prefeitura municipal de juiz de fora	análise de rótulo	insatisfatória. o rótulo do frasco-ampola informa que o produto pode ser usado por via intravenosa. de acordo c/ a literatura consultada não pode pelo risco das partículas insolúveis obstruírem os capilares
lafepe	1	403/97	provoca reações adversas (edema, calor, dor, prurido, endurecimento nos quadrantes superior e inferior do glúteo) e alterações organolépticas (sal empedrado)	esterilidade, aspecto, identificação e teor do princípio ativo, análise de rótulo	insatisfatória. ampola sem lote e validade em desacordo c/ dec. 79094/77. com relação à denúncia, o estudo de verificação das causas das reações adversas estão em andamento
prodotti	1	5338/98	não apresenta solução homogênea após o preparo, coloração opaca e obstrui a agulha com muita frequência	esterilidade, aspecto, identificação e teor do princípio ativo, análise de rótulo	Satisfatória

ANEXO 4

**CASOS DE REAÇÃO LOCAL APÓS USO DA SUSPENSÃO INJETÁVEL DE BENZILPENICILINA BENZATINA,
ENTRE JUNHO/1992 E EVEREIRO/1993, PARANÁ**

caso nº	Idade (anos)	data	indicação terapêutica	técnica de aplicação	reação local	unidade de saúde
1º	49	21/9/92	Suspeita diagnóstica de reumatismo	4 aplicações a cada 7 dias no quadrante superior externo da nádega direita	No local da aplicação a área ficou endurecida e dolorosa, com formação de caroço. A última aplicação evoluiu c/ hiperemia, intensificação da dor e formação de abscesso, com febre e adenopatia reativa em região inguinal.	U.S. Villa Hauer/ Curitiba
2º	27	19/8/92	S.I	Aplicação com técnica e região adequada	Formação de abscesso no local de aplicação, com drenagem do mesmo em novembro/92	U.S. Villa Hauer Curitiba
3º	49	16/10/92	S.I	Aplicação com técnica e região adequada	Formação de abscesso no local de aplicação, com drenagem do mesmo em novembro/92	U.S. Villa Hauer Curitiba
4º	18	S.I	Febre Reumática	S.I	Abscesso em região glútea, bilateral, mais à direita. Encaminhada para drenagem	U.S. Vila Clarice Curitiba
5º	S.I	set/92	Febre Reumática	S.I	S.I	C.S. de Almirante Tamandaré
6º	S.I	07/12/92	Febre Reumática	S.I	Abscesso em antebraço esquerdo	Farmácia Caviúva/ Curitiba
7º	S.I	nov/92	Febre Reumática	S.I	Abscesso glúteo após aplicação	Hospital Porto Amazonas/ Curitiba
8º	S.I	11/11/92	Febre Reumática	S.I	Formação de processo inflamatório em 48 horas após a primeira e a segunda aplicação. Foi feita aplicação de compressa quente e em 48 horas melhorou o processo	Sindicato dos Trabalhadores de Rio Branco do Sul
9º	S.I	10/12/92 e 19/12/92	Febre Reumática	S.I	Abscesso a partir do 4º dia após a 1ª aplicação e a partir do 1º dia na 2ª aplicação	U.S. Vila Guaira
10º	S.I	nov/92	Febre Reumática	S.I	Pequeno nódulo com equimose em região glútea e com duração de +/- 7 dias	C.S. Colombo
11º	S.I	nov/92	Febre Reumática	S.I	Abscesso bilateral de nádegas	C.S. Araucária
12º	S.I	nov/92	Febre Reumática	S.I	Abscesso em região glútea esquerda	Farmácia Villa Hauer/Curitiba
13º	S.I	dez/92	Febre Reumática	S.I	Abscesso em região glútea	C.S Sag Coração
14º	S.I	10/02/93	Febre Reumática	S.I	Abscesso em região glútea	S.I
15º	S.I	15/02/93	Febre Reumática	S.I	Abscesso em região glútea direita (superficial e pouco extenso)	C.S.Criança
16º	S.I	15/02/93	Febre Reumática	S.I	Abscesso em região glútea esquerda	S.I
17º	S.I	17/12/92	Febre Reumática	S.I	Abscesso profundo e encapsulado em região glútea direita	S.I
18º	S.I	17/02/93	Febre Reumática	S.I	Abscesso na região glútea direita	U.S. Cajuru
19º	S.I	S.I	Febre Reumática	S.I	Abscesso flutuante em região glútea	S.I

Continuação

caso n°	Idade (anos)	Data	indicação terapêutica	técnica de aplicação	reação local	Unidade de saúde
20°	S.I	10/8/92	S.I	Local de aplicação: nádega direita	Evoluiu com dor local, havendo melhora parcial com compressas. Prosseguiu com quadro de dor local, apresentando piora há +/- 3 semanas (relato de 15/12/92) e drenagem espontânea em 8/12/92	U.S. São Brás
21°	S.I	14/08/92	S.I	Local correto de aplicação com uso de material descartável	Após 1 semana da aplicação apareceram nódulos que foram aumentando gradativamente de tamanho. Medicada em 20/11, foi orientada a fazer compressas. Em 4/12, como não melhorou foi encaminhada ao P.S.	U.S. São Brás
22°	12	9/11/92	Amigdalite	S.I	Após 1 semana apresentou eritema e dor no local da aplicação. Em 9/12/92, retornou à U.S. com abscesso	U.S. Santa Felicidade
23°	S.I	04/08/92 25/08/92 15/09/92 06/10/92	S.I	Lado direito do glúteo	Após aplicação das primeiras injeções teve febre e aparecimento de nódulos no local da aplicação, melhorando com compressas quentes e úmidas. Em torno do dia 1/12/92, apareceu abscesso exsudativo do lado direito do glúteo	U.S. Tapajós
24° Gestante	41	20/10/92 (última dose)	S.I	S.I	S.I	U.S. Santa Felicidade
25°	37	out/92	S.I	Aplicação sem erro	Abscesso em glúteo D	U.S. S.Felicidade
26°	30	27/10/92	S.I	sem erro técnico	S.I	U.S. Santa Felicidade
27°	36	jul/92	S.I	sem erro técnico	S.I	S.I
28°	S.I.	ago/92	S.I	Sem erro técnico	S.I	U.S. Santa Felicidade
29°	19	set/92	S.I	2 aplicações sem erro técnico	S.I	U.S. Santa Felicidade
30°	13	set/92	S.I	Sem erro técnico	Abscesso em glúteo esquerdo e direito	U.S. Santa Felicidade
31°	S.I	08/12/92	S.I	Local de aplicação: região deltóide	Iniciou com nódulo local, pouca dor, eritema local, irradiando para parte posterior	U.S. Ipiranga
32°	12	25/09/92	S.I	Técnica de aplicação correta: quadrante superior esquerdo	Em 20/11/92 ocorreu o início do abscesso, drenado no Hospital de Clínicas. Em 27/11/92 foi levado ao U.S. Cachoeira por apresentar abscesso em nádega esquerda com adenopatia inginal esquerda. Em 11/12/92, nova consulta devido a presença de gânglio inguinal esquerdo em fase de supuração(flutuante), ampla necrose na nádega esquerda com secreção purulenta, abundante e abscesso flutuante em região inguinal esquerda	U.S. Cachoeira
33°	S.I	06/08/92	S.I	Local de aplicação: em região glútea, quadrante superior externo	Em 07/12/92, retorno à U.S. com região da aplicação avermelhada, edemaciada, muito dolorida(ainda não drenado)	U.S. Pompéia

caso nº	Idade (anos)	data	indicação terapêutica	técnica de aplicação	reação local	continuaçãoC unidade de saúde
34º	S.I	07/08/92	S.I	Local de aplicação: região glútea, quadrante inferior externo	Início da complicação em set/92. Drenagem em novembro, continuando a drenar	U.S. Pinheiros
35º	S.I	jul/92	S.I	Local de aplicação: região glútea, quadrante superior externo	Local de aplicação: região glútea, quadrante superior externo	U.S. Tapajós
36º	12	19/11/92	S.I	Técnica de aplicação correta	S.I.	U.S. Vila Guairá
37º	S.I	10/08/92	S.I	S.I	Aparecimento de abscesso em 3/11/96	U.S. Jardim Paranaense
38º	S.I	set/92	S.I	S.I	Consulta em 4/11/96	U.S. Jardim Paranaense
39º	S.I	jun/92	S.I	S.I	Consulta em 15/09/92	U.S. Jardim Paranaense
40º	S.I	10/07/92	S.I	Sem erro de aplicação	Queixa por formação de nódulo em 9/10/92, drenado em 03/11/92	U.S. Uberaba de Cima
41º	13	out/92	S.I	S.I	Nódulo apareceu após 1 mês da aplicação, evoluindo para abscesso	U.S. Uberaba de Cima
42º	S.I	20/07/92	S.I	S.I	Início dos sintomas 30 dias após a aplicação e drenagem em 13/11/92	U.S. Pilarzinho
43º	S.I	nov/92	S.I	S.I	S.I	U.S. Parque Industrial
44º	8	jun/92	S.I	Criança muito agitada, precisando mais de uma funcionária para ajudar	Dor local com "caroço roxo", sendo medicado. Uma semana após com vermelhidão e secreção purulenta no local, sendo medicado. Colocado um dreno no Instituto de Medicina do Paraná. Após lesão seca com boa cicatrização	U.S. Aurora
45º	7	21/08/92	S.I	S.I	Aparecimento de abscesso 2 meses após aplicação, na região glútea esquerda	U.S. Pinheiros
46º	19	30/06/92	S.I	Local de aplicação: Glúteo	Início do abscesso em julho/92. Enduração, hiperemia local, calor local, febre e área de flutuação	U.S. Tarumã

FONTES: Relatório da DPRM - Prefeitura de Curitiba para D.E. SSA (Memo.46/93)

Ficha de Investigação Epidemiológica de Abscesso pós-terapia por Penicilinas da Divisão de Vigilância Epidemiológica do Depto. de Epidemiologia e Saúde.

S.I. : sem informação

* Gestante

OBS: Segundo o relatório da DPRM, os fabricantes são EMS - CEME e FURP

ANEXO 5

ENSAIOS REALIZADOS

1) Ensaio Para Detecção De Partículas Maiores Que 100 μ M Em Amostras De Benzilpenicilina Benzatina (Nilo Duarte Dória, M^a do Carmo de C. Miranda, Depto de Química/INCQS/FIOCRUZ)

Fundamento do método: o método baseia-se na retenção pelo tamis, das partículas em suspensão, com tamanho superior as dimensões da abertura de sua malha e observação destas com auxílio de um microscópio.

Procedimento: fazer passar a suspensão reconstituída pelo tamis USS/ASTM 140 (0,106 mm), lavando o resíduo com 100 ml de água destilada e deionizada, filtrada através de filtro 0,45 Millipore. Secar com lenço de papel, tocando pelo lado oposto. Observar ao estero microscópio.

Resultado: foram observadas grande número de partículas retidas, que foram fotografadas pelo Dr José Joubert do Laboratório Nacional e Internacional de Referência de Taxonomia de Triatomíneos do Depto de Entomologia do Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ

2) Análise Morfológica De Duas Amostras De Benzilpenicilina Benzatina (Dra. Helene S. Barbosa, Depto. de Ultra-Estrutura e Biologia Celular/IOC/FIOCRUZ)

Microscopia Óptica: o material em suspensão foi colocado entre lâmina e lâminula, observado e fotografado em microscópio Zeiss.

Resultado: a amostra A é constituída por cristais de forma (cristais retangulares e quadrados) e tamanho variáveis e amostra B por cristais de forma (retângulos finos com aspecto filamentosos) e tamanho mais homogêneos.

Microscopia Eletrônica de Varredura: foi colocado 1 gota da suspensão sob o suporte de metal e feito um “esfregaço”. A amostra foi permitida secar ao ar livre, evaporada com carvão e observada no microscópio eletrônico de varredura DSM 940 - Zeiss. Foram realizadas medições direta da largura e comprimento dos cristais no microscópio eletrônico de varredura, sendo a amostragem de pelo menos 30 cristais escolhidos ao acaso. Apartir destas medições foi calculada a área, o tamanho médio dos cristais e o desvio padrão do tamanho dos cristais nas amostras estudadas.

Resultado: a análise das micrografias eletrônicas de varredura apontaram diferenças marcantes quanto ao tamanho, textura e formas dos cristais nas duas amostras, sendo que a amostra A apresentou cristais pequenos ($430,89 \pm 150,41$) μ m, médios ($793,93 \pm 117,58$) μ m e grandes ($1702,33 \pm 866,43$) μ m. A amostra B apresentou apenas cristais de pequeno tamanho ($308,05 \pm 116,66$) μ m.

3) Análise Do Tamanho De Partículas De Um Pó Orgânico (Benzilpenicilina Benzatina) Pelo Analisador De Distribuição Granulométrica De Partículas - Cilas 920.N.233. (Capitão Jair A Barbosa, M^a Augusta S. Machado, Márcia Cristina C. dos Santos, Divisão de Materiais Especiais/Instituto de Pesquisas da Marinha (IPqM).

Procedimento: foram analisados seis lotes. Apenas um lote não continha partículas acima de 100 µm. A partir dos outros cinco lotes, estimou-se a média e o desvio padrão da percentagem de partículas maiores que 100 µm, bem como foram estabelecidos intervalos de confiança de 0,95% de probabilidade para a percentagem de ocorrência.

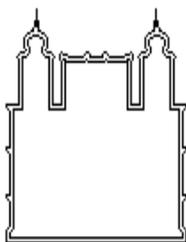
Resultado: A interpretação destes resultados é de que, dada uma suspensão deste pó, a probabilidade de existência de partículas acima de 100 µm é de 3,27%.

4) Avaliação Toxicológica (Otávio A F Presgrave, Eloisa N Alves, Rosaura de F Presgrave, Fernando F Fíngola, João Carlos B R de Freitas, Márcia C Lopes, Depto de Farmacologia e Toxicologia/INCQS/FIOCRUZ)

Desenho Experimental: Neste estudo foram utilizados coelhos albinos, Nova Selândia, pesndo acima de 200 g, machos. Os animais foram aleatoriamente distribuídos em grupos distintos, a saber: Grupo I – Controle; Grupo II – Amostra com partículas acima de 100 micras; Grupo III – Amostra com partículas abaixo de 100 micras. A administração intra muscular das amostras de penicilina e do controle (água destilada) foi feita nos períodos de 0, 7, 14, e 21 dias em sítios diferentes do dorso tricotomizado de cada animal do grupo correspondente. Os animais foram sacrificados por embolia pulmonar e foi realizada a análise hispatológica de fragmentos do músculo paravertebral com 7, 14, 21, 28, e 60 dias após a administração. Também foi realizada análise dos parâmetros hematológicos (hemograma completo) de cada grupo, nos períodos de 0, 7, 14, 28, 35 e 60 dias.

Resultados: Os resultados da avaliação histopatológica demonstram que a resposta do organismo à benzilpenicilina benzatina em diferentes locais do músculo paravertebral determina uma reação granulomatosa que evolui para uma miopatia atrofica caracterizada por fibrose e infiltrado gorduroso. A regressão da reação granulomatosa ocorre a partir do 28º dia. Quanto ao tamanho dos cristais, observou-se histologicamente que existe uma relação com a intensidade da reação inflamatória, porém, este fato não interfere no período de regressão da reação granulomatosa. No que tange aos parâmetros hematológicos, foram empregados dois métodos de análise estatística (ANOVA de fator único e teste t “student”) para avaliar as respostas entre os grupos em diferentes etapas de coleta de sangue e entre o grupo controle. As alterações encontradas demonstram não haver relação ao tamanho de partícula pois o grupo controle apresenta as mesmas alterações em parâmetros da série vermelha (reticulócitos, HGM, VGM, HCT) com elevação em todos os grupos quando comparados ao período inicial e na série branca há elevação de eosinófilos e bastões em grupo III (4ª coleta), porém referidas alterações comprovam não haver relação ao tamanho de partícula.

ANEXO 6



MINISTÉRIO DA SAÚDE

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Escola Nacional de Saúde Pública

Deptº de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde

FAX

Prezado(a) Senhor(a),

Na condição de pesquisadores da Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP/FIOCRUZ, estamos iniciando estudo sobre a frequência, tipo, duração, gravidade e desfecho de reações locais (dor, abscesso e necrose) associadas à **suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina**. A fim de tornar esse levantamento o mais completo possível, estamos solicitando, dos laboratórios fabricantes da benzilpenicilina benzatina, informações sobre estudos, levantamentos, ou relatos de casos, publicados ou não, que tenham dados sobre eventos adversos no local da aplicação. De interesse especial são os estudos relacionando as reações locais ao tamanho de partículas da suspensão.

Gostaríamos de contar com a colaboração de Vossa Senhoria no sentido de nos enviar os dados acima, esclarecendo que os resultados serão apresentados consolidados por tamanho de partícula, sem identificar fabricantes. Comprometemo-nos a enviar uma cópia do relatório do estudo para referência de V.S.

Sem mais, nos colocamos a seu inteiro dispor, para maiores esclarecimentos, e agradecemos, desde já, a colaboração de Vossa Senhoria.

Suely Rozenfeld

pesquisadora

e-mail: rozenfel@ensp.fiocruz.br

Luis Antonio Camacho

pesquisador

e-mail: lcamacho@ensp.fiocruz.br

Maria do Carmo Miranda

mestranda

e-mail: jnmira@uol.com.br

PS: telefone de contato 9604-8064(Maria do Carmo)

ANEXO 7

FROM:

TO:

Dear ,

We would be very grateful if you could help us out with information about the limits of particle sizes in suspension for injection specifications, specially for penicilin G benzathine sterile suspensions.

This subject is of special interest to us because in some brazilian cities a high frequency of skin adverse reactions was registered, and is suspected to be related with size particles of penicilin G benzathine.

Looking forward to receiving some information, we thank you in advance.

Best regards,

André L. Gemal

ANEXO 8

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO QUALITATIVA (IAQ)

Código do Extrator (.....)

I. IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO

1) Título do artigo:

Nº de Ordem :

.....
.....
.....
.....
.....

2) Autores:

.....
.....
.....
.....
.....

3)Nome do Periódico:

.....
.....

4)País e data de publicação:

5)Especialidade principal do periódico

- (1) Saúde Pública
- (2) Epidemiologia
- (3) Medicina Interna
- (4) Farmácia
- (5) Farmacologia
- (6) Angiologia
- (7) Endocrinologia
- (8) Pediatria
- (9) Outros.....

(especificar)

6) Abrangência e atualidade da revisão bibliográfica

6.1) Número de livros/ artigos sobre reações adversas não alérgicas :

.....

6.2) Número de referências bibliográficas dos cinco (5) anos anteriores à publicação do artigo :

6.3) Total de referências:

7) Instituição onde se realizou o estudo

7.1)Característica:

- (1) Única (apenas uma instituição envolvida no estudo)
- (2) Múltipla (estudo realizado por mais de uma instituição)

7.2) Tipo de instituição responsável pelo estudo

- (1) Pesquisa e Ensino
- (2) Outros.....
(especificar)
- (3)N.I.

II. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO

8) Desenho do Estudo

- (1) Relato de Caso
- (2) Inquérito
- (3) Coorte
- (4) Caso-Controle
- (5) Ensaio Clínico Randomizado
- (6) Revisão
- (7) Outros.....
(especificar)
- (8)N.I.

9) Medidas de frequência/ associação utilizadas:

(1) Sim. Especificar.

.....

- (2) Não
- (3) N.A

10) Análise Estatística utilizada

(1) Sim. Especificar

.....

- (2) Não
- (3) N.A

11) Foram identificados pelo(s) autor(es) possíveis vieses de seleção e/ou de aferição?

- (1) Sim. Especificar
- (2) Não
- (3) N.A
- (4) N.I.

12) Foi utilizada alguma estratégia para minimização de possíveis vieses de seleção e/ou de aferição?

- (1) Sim. Especificar
- (2) Não
- (3) N.A
- (4) N.I.

13) Foram identificados pelo(s) autor(es) variáveis de confundimento?

- (1) Sim. Especificar
- (1) Não
- (3) N.A
- (4) N.I.

14) Foi utilizada alguma estratégia para minimização de variáveis de confundimento?

(1) Sim. Especificar

.....

(2) Não

(3) N.A

(4) N.I.

III - Características Gerais da Amostra

15) Método de seleção dos participantes

- (1) Aleatório
- (2) Censo
- (3) Não Aleatório
- (4) N.I.
- (5) N.A.

16) Tamanho da Amostra

17) Faixa etária

.....
.....
.....

- (2) N. I.

18) Sexo

- (1) Feminino (%)
- (2) Masculino (%)
- (3) N. I
- caso 1 () caso 2 () caso 3 ()

19) Período de realização do estudo

- (1) Início: Término
- (2) Ou Duração
- (3) N.A

20) País (es)

21) Base (populacional)

- (1) Hospitalar
- (2) Hospital Universitário
- (3) Comunitária
- (4) N.I.
- (5) N. A
- (6) Outros
(especificar)

IV - CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DAS REAÇÕES ADVERSAS

22) TIPO DE REAÇÃO ADVERSA (SINAIS E SINTOMAS) PARA ESTUDO DO TIPO RELATO DE CASO			
Tipo	Caso1 (local/t aparec.)	Caso1 (local/t aparec.)	Caso1 (local/t aparec.)
Vermelhidão (S/N)			
Cor violácea (S/N)			
Edema (S/N)			
Dor (S/N)			
Palidez (S/N)			
Extremidades Frias (S/N)			
A/hipotomia (S/N)			

22) TIPO DE REAÇÃO ADVERSA (SINAIS E SINTOMAS) PARA ESTUDO DO TIPO RELATO DE CASO - CONTINUAÇÃO			
Tipo	Caso1 (local/t aparec.)	Caso1 (local/t aparec.)	Caso1 (local/t aparec.)
A/hiporeflexia (S/N)			
Dim/aus. Sensibilidade (S/N)			
Hematúria (S/N)			
Leucocitose (S/N)			
Perda consciência (S/N)			
Gangrena/ necrose (S/N)			
Compromet reto-bexiga (S/N)			
Paralisia ciático (S/N)			

22) TIPO DE REAÇÃO ADVERSA (SINAIS E SINTOMAS) PARA ESTUDO DO TIPO RELATO DE CASO - CONTINUAÇÃO

Tipo	Caso1 (local/t aparec.)	Caso1 (local/t aparec.)	Caso1 (local/t aparec.)
Pulso (S/N)			
Paraplegia (S/N)			
Amputação (S/N)			
Síndrome de Nicolau (S/N)			
Síndrome de Hoigne (S/N)			

23) TIPO DE REAÇÃO ADVERSA (SINAIS E SINTOMAS) PARA ESTUDO DOS TIPOS OBSERVACIONAIS E EXPERIMENTAIS

Tipo	Característica e Localização	Resultados

24) Indicação Terapêutica:

.....
.....
.....
..

25) Via de Administração

- (1) Intramuscular
- (2) Endovenosa infusão
- (3) NI

V - CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DOS FATORES ASSOCIADOS ÀS REAÇÕES ADVERSAS

26) Causas prováveis do surgimento das reações

- (1) Acidental (injeção intraarterial)
- (2) Endovenosa acidental
- (3) Técnica de aplicação
- (4) Inadequação do produto
- (5) Local de aplicação
- (6) Outras
- (7) NI

Justificativa:

.....
.....
.....
.....

VI – OBSERVAÇÕES

27) Informações:

.....
.....
.....
.....
.....

ANEXO 9

INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DO INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO QUALITATIVA (IAQ)

OBSERVAÇÕES PRELIMINARES

- Leia estas instruções antes de começar a extrair os dados. Consulte-as sempre que necessário.
- Antes de iniciar a coleta de dados, sugiro que faça uma leitura atenta do questionário, com vistas ao reconhecimento dos principais dados a serem extraídos dos artigos. Esta primeira leitura poderá auxiliar o trabalho facilitando a extração de dados. Sugiro, também, na extração dos dados preencher com caneta as informações sobre identificação do artigo e as demais a lápis. Para qualquer pergunta assinale Não Informa(NI) se não houver informação que permita resposta, mesmo que (NI) não seja uma das opções de resposta oferecida
- Para qualquer pergunta assinale Não se Aplica(NA) quando o desenho do estudo não se enquadrar na pergunta, mesmo que (NA) não seja uma das opções de resposta oferecida.
- Quando o desenho do estudo for “relato de caso” ou “série de casos” responder, somente, os seguintes itens: 1 a 7, 17 e 18, 22 e de 24 a 27. Para os demais, responder à todos os itens, exceto o item 22.
- Siglas:
 - IAQ: Instrumento de Avaliação Qualitativa
 - RANA: Reações Adversas Não Alérgicas
 - N A: Não se Aplica
 - N I: Não Informa
 - S: Suposto

I – IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO

1 a 7)

1) Título do artigo:

Transcreva o título e, se for o caso, o subtítulo, sem tradução. Assinale como número de ordem o número de identificação do artigo seguindo a ordem de leitura.

2) Autores:

Transcreva o nome do autor principal e dos demais autores, conforme apresentados no cabeçalho do artigo

3) 4) e 5) Periódico

Transcreva o nome, a data e país da publicação (ano;volume:página) e a especialidade principal do periódico no qual o artigo foi publicado. Caso o nome do periódico não permita identificar a especialidade, ou o país, coloque a letra S (de suposto) após a alternativa oferecida para resposta.

6) Abrangência e atualidade das referências bibliográficas

Esta pergunta tem como objetivo avaliar se, nos artigos, as referências bibliográficas referentes às reações adversas não alérgicas são abrangentes e atuais. Para tal, deve-se colocar o número de livros e/ ou artigos sobre reações adversas não alérgicas (fisiopatológicos, bioquímicos, físicos ou outros), bem como o número de referências bibliográficas nos cinco (5) anos anteriores à data de publicação do artigo.

7) Instituição

Informe se existe apenas uma ou mais instituições relacionadas ao estudo e o tipo de instituição que promove o mesmo. Caso os dados tenham sido coletados em diferentes instituições, mas foram analisados em conjunto caracterize a instituição do estudo como “única”, e não como “multicêntrica”.

II – CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO (8 a 14)

8) Desenho do estudo

Informe o tipo de desenho de estudo ou assinale N. I. Caso o tipo de estudo não possa ser identificado dentre as opções escolhidas, assinale a opção “outro” e especifique .

9) e 10) Medidas de frequência/associação e análise estatística

Indique os principais resultados das medidas de frequência/ associação e das análises estatísticas referentes às RANA. Cite com clareza o denominador, pois nem sempre as medidas apresentadas são de incidência ou prevalência de reações entre os expostos.

Caso se trate de comparações com outros tipos de penicilinas, ou com outros medicamentos, mencione.

11), 12), 13), e 14) Viéses e Confundimento

Especifique a estratégia para minimização de viéses e de variáveis de confundimento,

caso seja possível identificar. Procure registrar sempre os termos usados pelos autores. Outros tipos de viéses, além dos mencionados no enunciado da pergunta 10, devem ser especificados.

III – CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA (15 a 21))

15) Método amostral

O objetivo principal desta pergunta é o de caracterizar a amostra em termos de sua validade externa.

16) Tamanho da amostra

Informar quantos indivíduos compõem a amostra. Quando se tratar de relato de série de casos considere o número de casos que apresentaram a reação adversa. Quando se tratar de ensaios clínicos mencione o total de sujeitos submetidos aos diferentes tipos de tratamento, inclusive os submetidos ao placebo.

17) Faixa etária

Para “relatos de casos” e “série de casos” informar a idade de cada indivíduo. Nos demais, apresentar o grupo estudado

19) Período de realização do estudo

Informar o início e o término do estudo ou apenas a duração

IV – CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DAS REAÇÕES ADVERSAS (22 a 25)

22) e 23) Tipo de reação adversa

Estas perguntas têm como objetivo avaliar os tipos de reações adversas não alérgicas à benzilpenicilina benzatina, bem como as suas principais características e o tempo de surgimento das mesmas, após a injeção. Portanto, informe, de forma sucinta, mas contemplando as descrições contidas nos artigos sobre a gravidade, as complicações e as seqüelas das RANA bem como as intervenções necessárias ao tratamento das mesmas. Sempre que o autor caracterizar a síndrome não há necessidade de descrever os sinais e sintomas. Como esta revisão abrange tipos de desenho de estudos bem diferenciados, no IAQ existem duas perguntas para este tema, a pergunta 22 se refere aos relatos de casos, onde há espaço para transcrever as descrições dos diversos casos. Por exemplo: se são dois casos relatados, colocar, em cada tipo de reação, a descrição de cada caso seguido da identificação do caso. Já a pergunta 23 está relacionada aos estudos observacionais e experimentais onde existe espaço para colocar os principais resultados referentes à RANA.

24) Indicação terapêutica

Informar a indicação terapêutica. Esta pergunta tem como objetivo avaliar a abrangência da indicação terapêutica da benzilpenicilina benzatina. Quando o desenho do estudo for “relato de caso” ou “série de casos” informar a indicação

25) Via de administração terapêutica de cada caso. Informar a via de administração prescrita para o estudo. Quando o desenho do estudo for “relato de caso” ou “série de casos” informar a prescrição para cada caso.

V – CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DOS FATORES ASSOCIADOS ÀS REAÇÕES ADVERSAS (26)

26) Causas das reações

Informar qual a causa provável, ou seja, a hipótese levantada pelo autor, como a causa da ocorrência das RANA à suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina apontada(s) no estudo e porque se chegou a esta(s) conclusão(ões) . Sempre que os autores considerem mais de uma alternativa para explicar a ocorrência da reação cite, de modo sucinto, todas elas. Com relação às alternativas de respostas, considerar “acidental”, quando a via de administração prescrita for intramuscular, e apesar da aplicação correta, ocorra o atingimento de uma artéria. Já a “técnica de aplicação” se refere a erros na técnica de aplicação da injeção. A alternativa “inadequação do produto” se refere a problemas relacionados ao produto medicamentoso utilizado, problemas estes que vão desde a qualidade do produto, passando pelos problemas causados por produtos de boa qualidade, mas que não foram utilizados de forma adequada e até mesmo casos em que é necessária a introdução de novas especificações para os produtos.

V – OBSERVAÇÕES (27)

27) Informações

Espaço destinado a colocar informações adicionais que considere importante e que não constam no corpo do instrumento, como por exemplo, local de aplicação do medicamento, bem como comentários a respeito do artigo ou sobre tratamentos realizados.

ANEXO 10

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA**

Para

Prezado Professor

Solicito a sua colaboração no sentido de participar, juntamente com outros colegas do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos/ENSP/FIOCRUZ, do estudo de sensibilidade do Instrumento de Avaliação Qualitativa (IAQ).

O IAQ será aplicado aos artigos sobre reações adversas, não alérgicas, à suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina, que constitui o tema da minha dissertação de Mestrado (ENSP/2000), sob orientação da professora Suely Rozenfeld.

Envio, em anexo, o Questionário de Validação (QV), usado para medir a qualidade do IAQ, cuja cópia também segue junto.

Espero que aceite o convite, pois a sua contribuição é importante para aprimorar o instrumento de coleta de dados do estudo de revisão sistemática da literatura do tem em questão. As sugestões serão bem vindas, e há espaço próprio no QV para as mesmas.

Gostaria, se possível, de obter a sua apreciação no prazo de sete dias.

Desde já agradeço

Rio de Janeiro, 6 de dezembro de 2001

QUESTIONÁRIO DE VALIDAÇÃO DO IAQ^{11 12}

Prezado(a) Professor(a)

Por favor, assinale o número correspondente em cada pergunta.

Não há necessidade de responder todas as perguntas, caso não se sinta a vontade. Se puder, explique o motivo.

Ao finalizar, pode colocar o envelope no escaninho da Prof. Suely Rozenfeld.

Suas sugestões serão, com certeza, muito úteis para o meu estudo.

Grata pela sua cooperação,

Maria do Carmo Miranda

(Mestranda do DEMQS)

Rio, 11 de dezembro de 2001

- 1) Em que extensão o IAQ é aplicável à variedade de artigos sobre o tema “reações adversas não alérgicas à suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina”?

pequena		limitada		boa		grande	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

- 2) O IAQ será utilizado por pesquisadores com experiência nas áreas de epidemiologia e medicamento. Na sua opinião a utilização do mesmo por este grupo será bem sucedida?

improvável		pouco provável		provável		bastante provável	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

- 3) Como classifica o IAQ em termos de clareza das perguntas?

inaceitável		pobre		boa		excelente	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

- 4) As instruções fornecidas para a aplicação do IAQ são adequadas?

inaceitáveis		pobres		boas		excelentes	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

¹¹ Adaptação do questionário desenvolvido e validado por Oxman et al. (J Clin Epidemiol 44(11):1271-1278, 1991)

¹² IAQ (Instrumento de Avaliação Qualitativa)

5) Para responder às perguntas do IAQ, quão freqüente será necessária informação não contida nos artigos selecionados?

muito freqüente		freqüente		pouco freqüente		raramente	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

6) Em que extensão serão necessárias decisões subjetivas para responder às perguntas do IAQ?

grande		boa		limitada		pequena	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

7) A forma e o conteúdo das questões do IAQ podem gerar viéses nas respostas?

bastante provável		provável		pouco provável		improvável	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

8) Os componentes do instrumento pretendem aferir um único domínio – a qualidade científica dos artigos sobre o tema. De que forma este objetivo será alcançado?

insuficiente		limitada		boa		excelente	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

9) Quantas perguntas são redundantes ou desnecessárias? (por favor, cite-as)

muitos		alguns		poucos		nenhum	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

10) Existem perguntas importantes, relativas ao tema, que não foram incluídas? (por favor, descreva-as)

muitas		algumas		poucas		nenhuma	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

11) Qual a abrangência das opções de resposta às perguntas do IAQ?
Ou seja, as opções de resposta são suficientes?)

pequena		limitada		boa		grande	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

12) Como classifica o poder do IAQ para discernir artigos de boa e má qualidade científica?

pequeno		limitado		bom		excelente	
1	2	3	4	5	6	7	

.....

Comentários:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

ANEXO 11

ARTIGOS SOBRE RELATOS DE CASOS E SÉRIE DE CASOS

- 1 - AGUILAR, C. P. et al, 1986. Isquemia Tras Inyección intramuscular de penicilina benzatina. *Anales Españoles de Pediatría*,24:257-259.
- 2 - BARSQUI, S.et al, 1990. Lè Syndrome Livedoidoparalytique Secondaire a L'injection Intramuscular de Benzathine Penicilline. *La Tunisia Medica*, 68: 141-145.
- 3 - STAFFORD, W. W. et al, 1984. Transverse Myelitis from Intraarterial Penicillin. *Neurosurgery*, 15:552-556.
- 4 - KAYIKCIOGLU, A. et al, 1996. Semicircular Lipoatrophy After Intragluteal Infection of Benzathine Penicillin. *J Pediatrics*, 129: 166-167.
- 5 - WESTRICH, G.H. & TOLEDANO, B., 1995. Compartment Syndrome in the Leg Requiring Fasciotomy After Bicillin Infection in the Thigh. *Orthopeics*,18:1113-1114.
- 6 - WAHAB, A.S. & DJUARI, S., 1987. Necrosis of the Foot and Skin of Buttock Following Intramuscular on Site Injection. *Paediatrica Indonesiana*, 27:79-84
- 7 - WILKINS, A. & ESTANOL, B., 1987. Mielitis Transversa Secundaria a la Administracion Intramuscular de Penicilina Benzatinica. *Arch Invest Med*, 18: 25-29
- 8 - WYNNE, J.M. et al, 1978. Accidental Intra-arterial Injection. *Archives Dis Childhood*, 53: 396-400
- 9 - DARBY, C. P. et al, 1973. Ischemia Following an Intragluteal Injection of Benzathine-Procaine Penicillin G Mixture in a One-Year-Old Boy. *Clinical Pediatrics*, 12: 485-487
- 10 - GERBEAUX, J. et al, 1966. Sur Deux Cas D'ischémie Étendue Trnsitoire Après Injection Intramusculaire de Benzathine-Penicilline Chez L'enfant. *La Presse Medicale*. 74: 299-302
- 11 - BAEZA, J. R. et al, 1987. Daño Neurológico Central y Compromiso Isquémico Local Secundario a Inyección de Penicilina Benzatina. *Rev Chilena de Pediatría*, 58: 391-395
- 12 - MEYER, S. et al, 1981. The Pathogenesis of Neurovascular Complications Following Penicillin Injection. *J Pediatr Orthop.*, 1:215-218.
- 13 - POBLETE, R. S. et al, 1986. Embolia Arterial Aguda por Penicilina Benzatina. *Rev Medica Chilena*, 114:561-565.
- 14 - LEVETAN, B. N. Et al, 1988. Inadvertent Intravenous Administration of a Long-acting Depot Penicillin Preparation. *South African Medical J.*, 74: 427-428.
- 15 - PRESS, S., 1985. Hoigne's Syndrome. *Am J Dis Child (AJDC)*, 139:1073-1074.
- 16 - ROBERTSON, C.R., 1985. Hallucinations After Penicillin Injection. *Am J Dis Child (AJDC)*, 139:1074.
- 17 - STOLLER, K.P. & LOSEY, R., 1985. Inadvertent Intra-arterial Injection of Penicillin: An Unseen Danger. *Pediatrics*,75:785-786
- 18 - KNOWLES, J. A., 1966. Accidental Intra-Arterial Injection of Penicillin. *Am J Dis Child (AJDC)*, 111: 552-556
- 19 - SHAW, E. B., 1966. Transverse Myelitis From Injection of Penicilin. *Am J Dis Child (AJDC)*,111: 548-551
- 20 - RUNGE, U. & RODER, H., 1989. Querschnittsyndrom nach intramuskulärer Penicillininjektion. *Z Arztl Fortbild*,83: 493-548
- 21 - DEUTSCH, J., 1966. Schwere Lokale Reaktion nach Benzaathin-Penizillin. *Dtsch Gesundheitsw*, 21:2433-2437.
- 22 - WRONECKI, K. & CZERNIK, J., 1981. Das Nicolau-Syndrom bei Kindern. *Z. Kinderchir.*, 32: 367-370.
- 23 - DOMULA, M. et al, 1972. Das Nicolau-Syndrom nach Benzathinpenizillin. Ein Überblick an Hand von 5 eignen Beobachtungen. *Kinder Praxis*, 40: 437-448.
- 24 - KIESEWETTER, R. & ERNST, G., 1968. Toxische Reaktionen nach Depotpenizillin. *Deutsches Gesundheitswesen*, 23: 631-634.
- 25 - CIHULA, J. et al, 1980. Schwere unallergische Reaktion nach Pendepon beim Kinder.. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove*, 23: 275-281
- 26 - PERULLI, L. E. & FONTANARI, D., 1978. Mielopatie da iniezione di penicillina ritardo. Presentazione di um caso e revisione. *Riv. Neurobiol.*, 24:343-359

- 27 - FIOCCHI, A. & VITTADINI, G., 1978. Sindrome di Nicolau (trombo-embolia arteriosa da medicamenti) da benzatin-penicillina nel bambino. Contributo di sei osservazioni personali. *Minerva Pediatra*, 30: 591- 596
- 28 - FABIAN, P., 1969. Ischemicka Nekroza Po Injekcii Penedeponn. *Cesk Pediatr*, 24: 84-85
- 29 - JANICKA-GADZINSKA, A. & MACIUCH, J., 1981. Zator Kilku Tetnic Po Wstrzyknieciu Debecyliny. *Pediatr Pol*, 56: 91-94
- 30 BRUCKNER, S. et al, 1973. Accidente nervoase in cursul terapie cu penicilină. *Pediatrics (Bucur)*, 22: 63-67
- 31 - THOMAZ, J. B., 1988. Acidente isquêmico no membro inferior produzido por injeção intramuscular de penicilina benzatina. *Arq. Bras. Méd.*, 62: 175-178
- 32 - ATKINSON, J. P., 1969. Transverse myelopathy secondary to injection of penicillin. *J Pediatrics*, 75: 867-869
- 33 - VASILIN, G. et al, 1968. Accident Loco-Regional După Benzatin-Penicilină. *Pediatrics (Bucur)*, 17: 75-78
- 34 - SCHANZER, H. et al, 1979. Accidental Intra-arterial Injection of Penicillin G. *JAMA*, 242: 1289-1290
- 35 - BACCI, R. et al, 1975. Acute Transverse Myelopathy Caused by Penicillin Injection. *Eur Neurol.*, 13: 555-559.
- 36 - BROWN, B. L. & NELSON, A. R., 1967. Postinfectious Intravascular Thrombosis With Gangrene. *Arch Surg*, 94: 652-656.
- 37 - SAPINSKI, A. & GUMOWSKA, M., 1973. Zespół Nicolau'a. *Pol Tyg Lek*, 28: 64-65.
- 38 - STIEHL P et al, 1971. Das Nicolau-Syndrom - Zur Pathogenese und Klinik arteriell-embolischer Penizillinzwischenfälle. *Schweiz Med Wochenschr*, 101: 377-385.
- 39 - DUVERNE J et al, 1965. Indidentes et accidents observes au cours de soécificités par de la benzathine pénicilline huileuse. *Lyon Med*, 214: 1251-1254.
- 40 - WEIR, M. R., 1988. Intravascular Injuries from Intramuscular Penicilin. *Clinical Pediatrics*, 27: 85-90
- 41- JALBERT, E. O., 1985. Seizures afther penicillin administration. *Am J Dis Child (AJDC)* 139:1075.