

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
COMPLEXO TECNOLÓGICO DE MEDICAMENTOS**

LIA ALMEIDA PINTO

**SUBSÍDIOS BÁSICOS PARA IMPLANTAÇÃO DE UM SISTEMA DE
FARMACOVIGILÂNCIA EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
DE SOROS HIPERIMUNES**

RIO DE JANEIRO

2012

LIA ALMEIDA PINTO

**SUBSÍDIOS BÁSICOS PARA IMPLANTAÇÃO DE UM SISTEMA DE
FARMACOVIGILÂNCIA EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
DE SOROS HIPERIMUNES**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação
Lato Sensu como requisito para obtenção do título
de Especialista em Tecnologias Industriais
Farmacêuticas

Orientadora: Eliane Matos dos Santos, M. Sc.

RIO DE JANEIRO

2012

P659p Pinto, Lia Almeida

Subsídios básicos para implantação de um sistema de farmacovigilância em uma indústria farmacêutica de soros hiperimunes / Lia Almeida Pinto. Rio de Janeiro: [s.n.], 2012. 110f.

Trabalho de Conclusão de Curso. Fiocruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos. Coordenação de Ensino e Capacitação.

Orientadora: Eliane Matos dos Santos

1. Farmacovigilância. 2. Soros Hiperimunes. 3. Reações Adversas. 4. Saúde Pública.

CDD 615.7

LIA ALMEIDA PINTO

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientadora: Eliane Matos dos Santos, M. Sc.

BANCA EXAMINADORA

Eliane Matos dos Santos, M. Sc., Bio-Manguinhos/FIOCRUZ

Orientadora

Lusiele Guaraldo, D. Sc., Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ

Erika Teixeira Wirtzbiki de Almeida, Especialista (MBA)

Aos meus pais e meus irmãos, pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me acompanhou nos momentos difíceis, me dando força e motivação para buscar dentro de mim o meu melhor.

Aos meus pais, Heleno e Suely, que sempre acreditaram e me apoiaram, e aos meus irmãos, Tiago e Jovita, pelo incentivo, carinho e apoio na contribuição deste trabalho.

Ao Moyses, pelo apoio e carinho.

À Sandra Lucia Assis Vieira, pelo incentivo constante ao aprendizado e crescimento profissional.

Aos meus amigos da Garantia da Qualidade pelo carinho especial: Vera Noguchi, Julyana Hissa, Caroline Ramalho, Raquel Correia, Ana Paula Santos, Andreia Malavolte, Heloísa Bedran e Edilson Silva.

Ao Antônio Oliveira, pela paciência e pela contribuição neste trabalho.

Ao Instituto Vital Brazil, que disponibilizou as sextas-feiras para realização deste curso.

À Eliane Matos dos Santos, pela sua orientação, atenção, paciência e excelente apoio.

À Érika Wirtzbiki e Lusiele Guaraldo, pelo apoio e disponibilidade.

Aos meus colegas do curso de Tecnologias Industriais Farmacêuticas, pelo convívio de ótimos momentos. Em especial à Vânia Braga, Suellen Carvalho, Cláudio Pignone, Fernando Jota, Ilana Nunes, Keila Almeida, Gabriella Encina, Eliane Machado e Alessandra Micherla.

À Antônia Cavalcanti, Keila Almeida, Cláudio Pignone e Lina, pelas viagens e ótimas conversas.

Às minhas grandes amigas da UFF, Cacau Souza, Sinara Trivisani e Patrícia Lopes, que sempre estiveram ao meu lado e pela amizade sincera que levo comigo para sempre.

À Franciane Sartor e Vera Noguchi, que colaboraram com a tradução do *abstract*.

À Livia Nascente pela contribuição nas pesquisas de artigos científicos e pela ajuda na elaboração da ficha catalográfica.

À coordenação do curso de Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas pelo apoio constante.

À Fundação Oswaldo Cruz e ao Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos pela oportunidade de cursar esta Especialização.

Àqueles que embora não mencionados, sintam-se presentes no meu coração.

“O que prevemos raramente ocorre; o que
menos esperamos geralmente acontece.”

Benjamin Disraeli

RESUMO

Apesar de formulados para prevenir, aliviar e curar muitas enfermidades, os medicamentos podem trazer efeitos indesejáveis e, muitas vezes, maléficos à saúde das pessoas. Para minimizar esses riscos, surgiu a farmacovigilância, que é a área responsável por monitorar o desempenho dos medicamentos que já estejam no mercado, executando ações para detectar, avaliar, compreender e prevenir eventos adversos ou outros problemas relacionados aos medicamentos. Trata-se de uma atividade de saúde pública indispensável à regulação sanitária de um país. Nesse cenário, desde a inserção do Brasil, como 62º membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, coordenado pelo *The Uppsala Monitoring Centre*, as vigilâncias municipais, estaduais e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) trabalham em conjunto nessa tarefa de monitorar os eventos adversos, especialmente as reações adversas a medicamentos e desvio de qualidade dos mesmos, buscando o seu uso seguro e racional.

Este trabalho resgata aspectos históricos da Farmacovigilância e apresenta conceitos e métodos utilizados neste campo do conhecimento. Além disso, como base para o entendimento e análise da atividade da farmacovigilância, utiliza fontes como artigos científicos, livros, guias e manuais da Organização Mundial da Saúde e informações disponíveis no sítio eletrônico da ANVISA, bem como formulários de diversos órgãos, que tem como finalidade a coleta de dados na suspeita de eventos adversos.

Apresenta também subsídios básicos para a implantação de um sistema de farmacovigilância em uma indústria farmacêutica produtora de soros hiperimunes, sendo esta produção destinada a atender uma demanda do Ministério da Saúde, que os distribui para o Sistema Único de Saúde (SUS). Nessa proposta de implantação, são apresentadas as atividades necessárias para efetuar a farmacovigilância dentro da organização farmacêutica. Discute ainda, as exigências regulatórias da Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, e dos Guias de Farmacovigilância, ambos publicados pela ANVISA.

Diante da escassez de notificação espontânea por parte dos usuários e dos profissionais da saúde, e de poucos dados relacionados à frequência dos eventos

adversos, constata-se a necessidade da vigilância ativa. Em especial, a vigilância ativa dos soros imunoprotetores, com o objetivo de diminuir os riscos da população, através de medidas preventivas, e os custos assistenciais.

ABSTRACT

Although medicines are formulated to prevent, ease and heal many diseases, they can bring undesirable and many times, bad effects for people's health. To diminish these risks, the pharmacovigilance arose, that is the area responsible to monitor the performance of the medicines that are already in the market, implementing actions to detect, evaluate, understand and prevent adverse events or other problems related to medicines. This is about an indispensable activity of public health about the sanitary regulation of a country. In this scenery since the insertion of Brazil as the 62nd official member of the International Program of Monitoring of Medicines of the World Health Organization coordinated by The Uppsala Monitoring Centre, the municipal and state vigilances and National Agency of Sanitary Vigilance (NASV) work together in this task monitoring the adverse events, specially the adverse drug reactions and their quality deviation, looking for a secure and rational use.

This project rescues historical aspects of the pharmacovigilance and presents concepts and methods used in this field of knowledge. Besides that as the base for the understanding and analysis of the activities of the pharmacovigilance, it uses sources such as scientific articles, books, guides and manuals of the World Health Organization and available information in the electronic site of the NASV, as well as formularies of many organs, that have the duty to collect data when there is a suspicion of adverse events.

It also presents basic subsidies for the implementation of a system of pharmacovigilance in a pharmaceutical industry manufacturer hyperimmune serum, where this production is intended to assist a demand of the Health Ministry, that distribute them to the Unique System of Health (USH). In this proposal of implementation, necessary actions are presented to accomplish the pharmacovigilance inside a pharmaceutical organization. And also discusses the regulatory demands of the Resolution RDC number 4, from February 10th, 2009, and the Guides of Pharmacovigilance, both published by the NASV.

Given the scarcity of spontaneous reporting by users and healthcare professionals, and few data related to the frequency of adverse events, there is a need for active surveillance. In particular, active surveillance of adverse reactions of immune

protectors serum, with the aim of reducing the risks of the population, through preventive measures, and healthcare costs.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Notificações recebidas pela UFARM/ANVISA de 1999 a 2004.....8
- Figura 2** – Série histórica entre os anos de 2001 e 2011 dos tipos de soros hiperimunes produzidos no Instituto Vital Brazil.....14
- Figura 3** – Fluxo de notificações de eventos adversos.....61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Frequência das reações adversas associadas aos soros heterólogos.....	19
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Algoritmo de Karch e Lasagna para avaliação da relação de causalidade frente à suspeitas de RAM.....	33
Tabela 2 – Algoritmo de Naranjo – Escala de probabilidade de reação adversa a medicamentos (RAM).....	34
Tabela 3 – Tipo de relação de causalidade segundo a pontuação do algoritmo de Naranjo.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*
- BPIF – Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos
- CIOMS – *Council for International Organizations of Medical Sciences*
- CNMM – Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
- CVS-SP – Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo
- DQ – Desvio de Qualidade
- DRM – Detentor de Registro de Medicamento
- EA – Evento Adverso
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FUNASA – Fundação Nacional de Saúde
- GFARM – Gerência de Farmacovigilância da ANVISA
- MS – Ministério da Saúde
- NOTIVISA – Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
- NUVIG – Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- ONU – Organização das Nações Unidas
- OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde
- PNI – Programa Nacional de Imunizações
- QT – Queixa Técnica
- RAM – Reação Adversa a Medicamento
- RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
- RFV – Responsável pela Farmacovigilância
- RPF – Relatório Periódico de Farmacovigilância
- SAC – Serviço de Atendimento ao Cidadão
- SESDEC – Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil
- SNC – Sistema Nervoso Central
- SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

SUVISA – Superintendência de Vigilância Sanitária

UFARM – Unidade de Farmacovigilância da ANVISA

UMC – *Uppsala Monitoring Centre*

UNIFARJ – Unidade de Farmacovigilância do Estado do Rio de Janeiro

UTI – Unidade de Tratamento Intensiva

WHO – *World Health Organization*

WHO-ART – *World Health Organization-Adverse Reaction Terminology*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	MARCOS HISTÓRICOS DA FARMACOVIGILÂNCIA NO MUNDO .	1
1.2	MARCOS HISTÓRICOS DA FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL..	4
1.3	CONCEITOS E OBJETIVOS DA FARMACOVIGILÂNCIA	10
1.4	SOROS HIPERIMUNES	11
1.4.1	Reações Adversas à Soroterapia	14
1.5	JUSTIFICATIVA	20
1.6	OBJETIVOS	20
1.6.1	Objetivo Geral	20
1.6.2	Objetivos Específicos.....	21
1.7	ESTRUTURA DO TRABALHO.....	21
2	METODOLOGIA.....	22
3	REFERENCIAL TEÓRICO	23
3.1	REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	23
3.1.1	Classificação e Critérios de Avaliação das Reações Adversas.....	24
3.1.2	Fatores de Risco para o Desenvolvimento de RAM	35
3.1.3	Prevenção e Tratamento das Reações Adversas a Medicamentos	39
3.2	FARMACOVIGILÂNCIA	40
3.2.1	Centro Colaborador de Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS.....	41
3.2.2	Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA	43
3.2.3	Métodos de Farmacovigilância.....	43
3.2.4	Formulário Próprio da Farmacovigilância	47

4	SUBSÍDIOS BÁSICOS PARA IMPLANTAÇÃO DE UM SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE SOROS HIPERIMUNES.....	48
4.1	SOROS HIPERIMUNES.....	48
4.2	OBJETIVOS DA IMPLANTAÇÃO DE UM SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA	48
4.3	COMO INICIAR UM SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE SOROS HIPERIMUNES.....	49
4.3.1	Requisitos Básicos para a Formação de um Sistema de Farmacovigilância	50
4.4	NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A SOROS HIPERIMUNES	53
4.4.1	Quem notifica e o que notificar?	53
4.4.2	Ações para Estimular a Notificação (e Contornar a Subnotificação)..	54
4.4.3	Subnotificação.....	54
4.4.4	Avaliação das Notificações.....	56
4.4.5	Processamento de Dados.....	59
4.4.6	Uso dos Dados	59
4.4.7	Fluxo de Notificações de Eventos Adversos e Respostas.....	60
4.5	DOCUMENTAÇÃO.....	62
5	CONCLUSÃO.....	64
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
	GLOSSÁRIO	81
	APÊNDICE A – Formulário de notificação de evento adverso a soro hiperimune.....	89

1 INTRODUÇÃO

1.1 MARCOS HISTÓRICOS DA FARMACOVIGILÂNCIA NO MUNDO

Remete a tempos imemoriais a preocupação da sociedade com a possível nocividade dos medicamentos e as sanções aplicadas pelo seu uso indevido. O registro mais antigo que se tem notícia acerca desse controle primitivo é o Código de Hamurabi da Babilônia, datado de 2.200 a.C., ele preconizava que o médico que causasse a morte de um paciente perderia as mãos. Passados alguns séculos, Hipócrates (460-570 a.C.), ensinava que o primeiro cuidado com o uso de medicamentos era não causar dano ao paciente. Mais adiante, Galeno (131-201 d.C.), ressaltava os cuidados contra os perigos das prescrições mal escritas e obscuras. Já no século XIII, criou-se a preocupação com a qualidade e possibilidade de fraude nos medicamentos. Nos idos de 1.224, o imperador de Hohenstaufen, Frederico II, implementou a inspeção regular dos compostos preparados nas farmácias e declarou que perderia a vida o fornecedor cujo paciente viesse a óbito. Com o Renascimento (1.500-1.750), vieram também as farmacopeias que contém informações detalhadas sobre características e qualidade dos medicamentos (Davies, 1991).

Pela primeira vez, no século XVII, um fármaco foi proscrito por conta de sua toxicidade. Neste caso, os membros da Faculdade de Medicina de Paris foram proibidos de ministrar antimônio, mas tal proibição não foi mantida, eis que atribuiu-se ao aludido fármaco a cura de um ataque de febre tifóide que acometeu o rei Luís XIV (Davies, 1991).

Do mesmo norte, temos o caso do mercúrio, cuja notoriedade foi conferida após uma epidemia de febre amarela em alguns estados norte-americanos, tendo os médicos creditado ao mesmo a cura da doença, pois imaginavam que o mercúrio em altas doses cumulado com outros purgantes, interferia na expulsão de substâncias biliares fermentadas no trato gastrointestinal. O que causou espanto foi o fato de que alguns pacientes apresentaram perda dos dentes, úlcera ou gangrena da boca e face e osteomielite da mandíbula, e ainda sim, o mercúrio continuou sendo usado pelos médicos por muitos anos (Davies, 1991).

Após muitos casos semelhantes ao narrado acima, surgiram na Europa, entre 1.750-1.830, os primeiros registros nacionais de mortalidade e os inquéritos regionais, o que possibilitou a criação de um primitivo banco de dados que deu lastro ao efetivo controle de medicamentos no mundo (Rosen, 1994).

De outro lado, com o acirramento da competição entre os produtores de fármacos, gerou-se a necessidade de regulamentação, dentre outros motivos, com a finalidade de se evitar a concorrência fraudulenta (Rosen, 1994).

No século XIX, dois acontecimentos foram determinantes para o desenvolvimento da indústria farmacêutica e a regulamentação dos medicamentos: a lei de patentes em 1.805 e o isolamento da morfina pura a partir do ópio (Lee & Herzstein, 1986). A partir daí novas farmacopeias surgiram em diversos países, sendo estabelecidos os padrões de pureza dos fármacos. Nos Estados Unidos da América, em 1.848, criou-se o primeiro estatuto de controle da qualidade dos medicamentos, após o episódio de importação de quinina adulterada para o Exército (Davies, 1991).

Finalmente no século XX, notadamente na Suíça, Inglaterra e Estados Unidos, surgiram as primeiras legislações e criação de órgãos com a finalidade específica de controlar os medicamentos, enfatizando a proteção ao consumidor e inibindo as fraudes. Porém, foram Noruega e Suécia as pioneiras no desenvolvimento de regras voltadas para a eficácia dos medicamentos, sem deixar de lado o quesito segurança (Lee & Herzstein, 1986). Também nesse período que foram instaurados inquéritos advindos de suspeitas de reações adversas aos medicamentos, como por exemplo, as mortes relacionadas com anestesia por clorofórmio e icterícia após o uso de arsenicais no tratamento de sífilis (Davies, 1991).

Nos Estados Unidos, a *American Medical Association* criou o *Council on Pharmacy and Chemistry*, surgindo o *American Food, Drug and Inseticide Administration*, que mais tarde deu origem à mundialmente famosa agência de regulamentação, *Food and Drug Administration (FDA)*, criada em 1.906. Mesmo com a criação do *FDA*, em 1.937, aconteceram mais de cem mortes causadas pelo dietilenoglicol contido no xarope de sulfanilamida, cujos efeitos nocivos à saúde já estavam registrados. Diante do ocorrido, o congresso norte-americano aprovou o *Food, Drug and Cosmetic Act*, que alterou a regulamentação dos medicamentos, com isso ficou proibida a comercialização de novos produtos sem a prévia autorização do *FDA*,

que somente era concedida mediante comprovação de sua segurança pelo fabricante (Lee & Herzstein, 1986; Davies, 1991).

Mesmo com todo o aparato técnico criado pela legislação norte-americana, a disseminação das informações sobre a toxicidade era tardia, como exemplos podemos citar o caso do analgésico aminopirina, pois foram necessários 47 anos para descobrir que o mesmo produzia intoxicação medular, bem como a notória aspirina, cujo interregno foi de 39 anos para atestar que a mesma era responsável por causar hemorragia gástrica e mais 20 anos para que a notícia se espalhasse (Davies, 1991).

Há que se ressaltar que foi entre as décadas de 1.930 e 1.960 que se deu o mais intenso desenvolvimento de toda a história das descobertas de agentes profiláticos e terapêuticos, surgindo os antibióticos e tranquilizantes que revolucionaram a própria prática médica. Em paralelo, em 1.952, ocorreu a publicação da primeira literatura exclusivamente dedicada às reações adversas dos fármacos, bem assim o *Council on Pharmacy and Chemistry* da *American Medical Association* implantou uma organização para monitorar as discrasias sanguíneas induzidas por medicamentos (Davies, 1991).

Como marco emblemático da farmacovigilância, temos o notório desastre provocado pela talidomida nos anos de 1.960, quando foi largamente utilizada como antiemético e sedativo em gestantes, provocando o aparecimento de cerca de 10.000 casos de focomelia em crianças – nascimento de bebês com deformidades dos membros. Tal episódio marcou tragicamente o início de uma nova era no controle das reações adversas a medicamentos, com o lançamento de estratégias mais inteligentes e menos policiais, bem como pela diversificação e expansão dos mecanismos de regulamentação e monitoramento. A partir daí muitos países criaram agências para tratar da segurança no uso dos medicamentos e desenvolveram regulamentos específicos (Lee & Herzstein, 1986; Zanini, 2001).

Já em 1.962, os Estados Unidos aprovaram a emenda Kefauver-Harris, que reforçou os requisitos do *FDA* para comprovar a segurança dos medicamentos, mediante a exigência de apresentação pelos fabricantes de extensos estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos e estudos clínicos mais controlados, antes do medicamento ser aprovado para comercialização. Com isso, a emenda ainda determinou a revisão da aprovação de todos os medicamentos entre os anos de 1.938 e 1.962,

resultando no *Drug Efficacy Study Implementation*, desenvolvido pela *National Academy of Sciences*, com a remoção de milhares de produtos ineficazes ou danosos (Strom, 1994).

Com isso, o *FDA* iniciou, a partir de 1.960, coleta de dados em nosocômios sobre reações adversas e a patrocinar programas de monitoramento de fármacos. Nas universidades começaram a vigilância de antibióticos e anticoagulantes. Estudos pioneiros estimaram a incidência de reações adversas durante a internação na faixa de 10% a 15% dos pacientes (Seidl et al., 1965, 1966; Hurwitz, 1969; Davies, 1991).

No âmbito mundial, a Organização Mundial da Saúde (OMS), criou o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, após o desastre da talidomida. Em 1.968, o citado programa da OMS organizou encontros regionais e globais entre as agências regulamentadoras de vários países e entre pesquisadores das universidades e centros de investigação. Inicialmente, o Centro de Monitorização da OMS compreendia 10 membros fundadores e possuía sede nos Estados Unidos, sendo que mais tarde, em 1.978, o mesmo foi transferido para Uppsala, na Suécia, onde permanece até os dias atuais (WHO, 1997).

Desde 1.982, a ONU – Organização das Nações Unidas – publica lista cumulativa das substâncias que sofreram restrições à comercialização por razões de segurança, na qual menciona os países responsáveis pela decisão e suas justificativas (United Nations, 2009).

O trabalho para melhoria das práticas ligadas aos medicamentos é árduo e está em constante atualização com a colaboração de órgãos estatais e paraestatais ao redor do mundo, com o fim específico que é proteger o bem maior da humanidade – a vida.

1.2 MARCOS HISTÓRICOS DA FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL

Atrelado ao desenvolvimento das práticas reguladoras referentes aos medicamentos, não podemos deixar de citar sua evolução histórica também em nosso país.

No século XVI, com as ordenações do Reino foram estabelecidas que a distribuição de fármacos fosse privativa dos boticários. Em 1.744, o físico-mor limitou a

distribuição de fármacos por estabelecimentos não habilitados, fixando multas e apreendendo estoques nos casos de infração à lei; também nesse período criou-se a figura do “profissional responsável”. Igualmente datado desse período exigiu-se que as boticas possuíssem balanças, pesos, medidas, medicamentos galênicos, produtos químicos, vasilhames e livros elementares e criou a fiscalização sobre a conservação dos fármacos e dos vegetais medicinais (Zubioli, 1992).

Com a passagem do tempo, muitos foram os avanços implementados pelos órgãos brasileiros, sempre atrelados às descobertas realizadas internacionalmente.

Os estados de São Paulo e Paraná foram pioneiros em adotar práticas regulamentadoras. O Paraná, já em 1.864, regulamentou a concessão de habilitação para o exercício da medicina e da farmácia (Guedes, 1990). Em São Paulo, foi criado no final do século XIX um corpo de delegados para fiscalizar as profissões médicas, e em 1.938 o Serviço de Laboratórios de Saúde Pública, abrangendo o Instituto Butantan, o Instituto Bacteriológico e o Laboratório de Análises Químicas e Bromatológicas; os dois últimos fundiram-se dois anos depois para dar origem ao Instituto Adolfo Lutz, órgão de referência para o controle de qualidade até os dias atuais (Waldman, 1991).

Neste diapasão podemos destacar o Decreto Federal nº 19.606/1931, que estabeleceu as normas para o controle sanitário e a atuação da indústria farmacêutica, inovando em alguns aspectos, entre os quais o condicionamento da venda dos produtos que agem sobre o sistema nervoso central e causam dependência física ou psíquica à apresentação de receita médica, bem assim sua retenção pela farmácia (Zubioli, 1992). Temos também, em 1.934, um Relatório da Inspeção de Farmácias que menciona o fechamento de um laboratório por meio de denúncia de “intoxicação de um cidadão por aplicação ao mesmo de duas ampolas de auto-vacina estafilocócica do laboratório em questão que após procedidas todas as formalidades legais foi multado e fechado, pois também tinha o agravante de não possuir licença da Diretoria Geral de Saúde” (Guedes, 1990).

Nas décadas de 1.960 e 1.970, o Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia e a Comissão de Biofarmácia do Ministério da Saúde proscreveram ou restringiram vários produtos, tais como acetato de medroxiprogesterona de uso intramuscular, procaína oral, penicilina tópica, sulfato de neomicina em preparações extemporâneas, clorpromazina associada à dipirona e

aminopirina, metiltestosterona de uso oral, sulfas, cromatos e bicromatos de uso tópico, anticoncepcionais sequenciais, cloranfenicol associado, naproxeno, alguns anti-helmínticos e talidomida. Nas décadas de 1.970 e 1.980, a Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde impôs restrições a carbamato de etila, clorofórmio, dihidroestreptomicina, estrógeno-progestágeno para diagnóstico da gravidez, vitaminas em produtos dietéticos, níveis de ciclamato e sacarina em produtos edulcorantes. Na década de 1.980, o Conselho Federal de Entorpecentes impôs restrições aos produtos com substâncias estimulantes do sistema nervoso central (Rozenfeld, 1998).

Na década de 1.970, ocorreram os primeiros esforços no sentido de abordar as questões relacionadas às reações adversas a medicamentos (OPAS, 2002). Surgiram legislações gerais que vigoram até hoje, dentre elas se destacam a Lei nº 5.991/1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e prevê a colheita periódica de materiais e a interdição do estoque em estabelecimentos suspeitos de fraude e a Lei nº 6.360/1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, regula os atos relacionados à cadeia de produção desde a fabricação até a propaganda; determina a transmissão à autoridade sanitária competente de todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos, define produto alterado, adulterado ou impróprio para o consumo, dentre outros (Lei nº 5.991/1973; Lei nº 6.360/1976).

A década de 1.990 foi marcada por iniciativas pioneiras em alguns estados brasileiros, quanto ao desenvolvimento de ações em Farmacovigilância, tais como Ceará, Paraná, São Paulo e Mato Grosso do Sul (OPAS/OMS, 2002).

Um importante referencial é a Política Nacional de Medicamentos aprovada em 1.998, que tem como objetivo “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais” (Portaria nº 3.916/1998).

Em 1.999, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Lei nº 9.782/1999, com a missão de proteger e promover a saúde, garantindo a segurança sanitária dos produtos e serviços (Lei nº 9.782/1999). De acordo com esta norma, dentre as diversas competências, a Agência deve implementar e executar o

Sistema de Vigilância Farmacológica e deve regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvem risco à saúde pública.

Dentro da estrutura organizacional da ANVISA, foi instituída a Unidade de Farmacovigilância – UFARM, unidade esta integrante da Gerência-Geral de Medicamentos, responsável pelo desenvolvimento de diretrizes e normas técnicas de operação para o controle de riscos e qualidade de medicamentos comercializados, implementando e coordenando um sistema nacional de Farmacovigilância, como parte da estruturação de um sistema nacional de vigilância sanitária, visando o uso seguro e vigilância de medicamentos no Brasil (OPAS/OMS, 2002; Dias, 2005; Mendes, 2008). Atualmente, a UFARM tornou-se Gerência de Farmacovigilância (GFARM) e é coordenada pelo Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (NUVIG). Uma estratégia da UFARM foi o desenvolvimento da farmacovigilância descentralizada, ou seja, nas vigilâncias sanitárias estaduais, especialmente, com a criação de centros estaduais. O Sistema Estadual de Farmacovigilância tem como destaque o pioneirismo do Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS – SP) (Dias, 2005).

Em 2.001, houve a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância, por meio da Portaria MS/GM nº 696, de 7 de maio de 2001. O CNMM tem como missão montar o fluxo nacional de notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM). Tem como objetivo maior o mesmo do Programa Internacional de Medicamentos: identificar, precocemente, uma nova reação adversa ou aumentar o conhecimento de uma reação adversa pouco descrita que tenha uma possível relação de causalidade com os medicamentos comercializados (Dias, 2005; Brasil, 2001). Tem como função principal analisar as informações recebidas e encaminhar as notificações ao banco de dados do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS (Mendes, 2008).

O Brasil foi admitido pela Organização Mundial da Saúde, em 2.001, como o 62º país a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo *The Uppsala Monitoring Centre*, centro colaborador da OMS, localizado em Uppsalla na Suécia. Neste contexto, o Brasil passou a ser membro oficial

do programa, sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA (Zanini, 2001, Dias, 2005).

A UFARM optou por iniciar a construção do sistema nacional de farmacovigilância com a implantação de Hospitais Sentinelas que é uma rede nacional, composta atualmente por 248 hospitais, responsáveis pela identificação, investigação e notificação de efeitos adversos advindos do uso de produtos de saúde, com o intuito de obter informações para a regularização do mercado. A Rede Sentinela constitui-se em uma importante estratégia da ANVISA para obter informação qualificada sobre o desempenho de produtos sujeitos à vigilância sanitária em sua fase pós-comercialização. Tem como principal objetivo notificar eventos adversos e queixas técnicas de produtos de saúde, tais como insumos, materiais e medicamentos, saneantes, reagentes para provas laboratoriais e equipamentos médico-hospitalares em uso no Brasil (Dias, 2005; Mendes, 2008; Notícias da ANVISA, 2010b).

O processo de notificação voluntária, iniciado em 2.000, foi intensificado com a participação dos parceiros nacionais. Os hospitais sentinelas contribuíram com 61% das notificações. As indústrias farmacêuticas e usuários de medicamentos representaram a menor contribuição, 8%. As notificações do ano de 2.004 representaram 39% do banco de dados do CNMM, demonstrando crescimento significativo (Figura 1) (Dias, 2005).

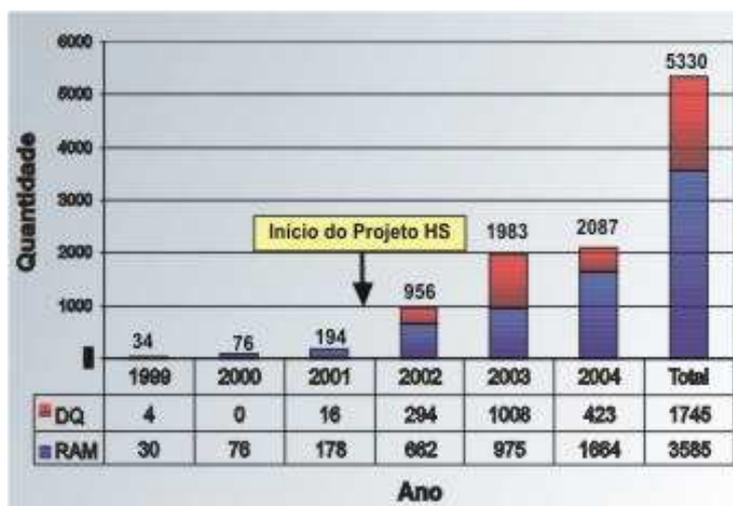


Figura 1 – Notificações recebidas pela UFARM/ANVISA de 1999 a 2004.
Fonte: Dias, 2005.

Em 2005, a ANVISA lançou o Programa Farmácias Notificadoras, com o objetivo de ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de efeitos adversos a medicamentos e de queixas técnicas de medicamentos, em parceria com a Vigilância Sanitária e o Conselho Regional de Farmácia de cada estado (Mendes, 2008). Com essa nova postura, a farmácia, pública ou privada, torna-se o elo entre a população e o Governo e deixa de ser um estabelecimento meramente comercial e agrega o valor de utilidade pública (Mendes, 2008; Notícias da ANVISA, 2010a). Atualmente, existem 3 mil farmácias notificadoras, em 16 estados brasileiros e 800 municípios (Notícias da ANVISA, 2010a). O estado de São Paulo foi o pioneiro na implantação desse programa, desenvolvido em parceria com o Centro de Vigilância Sanitária do Estado – CVS/CCD/SES-SP e o Conselho Regional de Farmácia – CRF-SP (Dias, 2005).

Uma medida recentemente adotada pela ANVISA na área da farmacovigilância foi a publicação da Resolução RDC nº 4/2009, que torna a notificação de evento adverso obrigatória para os laboratórios farmacêuticos (Notícias da ANVISA, 2009a). A norma é inédita e torna as indústrias farmacêuticas e importadoras corresponsáveis pela apuração dos problemas relacionados ao uso ou aos desvios de qualidade dos medicamentos. A partir desse momento, as empresas farmacêuticas devem contar com uma estrutura específica destinada a detecção, avaliação e prevenção de problemas relacionados aos eventos adversos de medicamentos, bem como a obrigatoriedade da comunicação dos relatos à Agência (Notícias da ANVISA, 2009b).

A fim de dar orientação aos detentores de registro de medicamentos quanto à execução das ações de farmacovigilância, a ANVISA aprovou quatro guias técnicos através da publicação da Instrução Normativa nº 14/2009. As publicações trazem os requisitos que devem ser observados e seguidos pelas empresas no que se refere aos Planos de Farmacovigilância e de Minimização de Riscos e ao Relatório Periódico de Farmacovigilância. Trazem também um glossário dos termos utilizados e condições que devem ser observadas pelas empresas e vigilâncias sanitárias com relação às Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância (Notícias da ANVISA, 2009c).

Como se nota, no Brasil, também se tem preocupação tempestiva e constante com o desenvolvimento e aplicação dos fármacos, bem como com os estabelecimentos que produzem e distribuem os medicamentos, sempre visando a melhoria do serviço de

saúde e a adoção de técnicas cada vez mais apuradas com a finalidade de promover o bem-estar social.

1.3 CONCEITOS E OBJETIVOS DA FARMACOVIGILÂNCIA

De modo geral, as ações de farmacovigilância assumem dois aspectos diversos conforme o objetivo a ser atingido (Zanini, 2001):

- ações dos profissionais da saúde, que mantêm contato direto com o paciente, tentando protegê-lo dos efeitos nocivos do medicamento, decorrentes de ações do próprio fármaco, da prescrição incorreta, do mau uso, da má qualidade e eventuais alterações do produto farmacêutico;
- organização de sistemas de coleta, análise, processamento de informações e disseminação dos resultados, para melhor conhecimento dos riscos dos medicamentos e identificação de reações adversas ainda não conhecidas.

O conceito moderno de farmacovigilância, segundo a ANVISA, Resolução RDC nº 4/2009 é: “entende-se como farmacovigilância as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos”.

Ainda de acordo com essa Resolução, evento adverso é “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento” e é classificado como: suspeita de reações adversas a medicamentos; eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos; eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos (uso *off label*); interações medicamentosas; inefetividade terapêutica, total ou parcial; intoxicações relacionadas a medicamentos; uso abusivo de medicamentos e erros de medicação, potenciais e reais.

Exemplificando, qualquer caso de alergia é em princípio um evento adverso. Se um paciente, tomando determinado medicamento, constatar alergia, isto não significa que essa alergia seja devido ao medicamento; o paciente pode, por exemplo, estar pintando sua casa e, no decorrer da observação, descobre-se que tem alergia à tinta. Mesmo assim, o profissional da saúde também não pode menosprezar o evento

presumindo que a alergia tenha sido causada pelo contato com a tinta. Após constatação do “evento adverso”, deve-se pesquisar a relação causa-efeito entre a alergia e o medicamento (Zanini, 2001).

Outra importante definição que a normativa contempla é a reação adversa a medicamento, como sendo “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas”.

Assim, um efeito medicamentoso só é considerado “adverso” quando ocorre, mas não há intenção em que apareça. Por exemplo, a sonolência causada pela amitriptilina no tratamento da depressão pode ser efeito desejável em alguns pacientes e, nessas condições, não seria efeito adverso. A ereção causada pela sildenafila foi efeito adverso enquanto o objetivo do uso do produto era o tratamento da hipertensão. Quando o medicamento passou a ser indicado na impotência, ocorreu o inverso, isto é, a hipotensão passou a ser considerada efeito adverso. Por outro lado, um sintoma como a dor de cabeça, que não é desejado, seria sempre um “efeito adverso” (Zanini, 2001).

Segundo a OMS, dentre os objetivos mais importantes da farmacovigilância estão: melhorar o cuidado com o paciente e a segurança em relação ao uso de medicamentos e a todas as intervenções médicas e paramédicas; melhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos; contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivando sua utilização de forma segura, racional e mais efetiva e promover a compreensão, educação e capacitação clínica em farmacovigilância e sua comunicação efetiva ao público (OMS, 2005a).

1.4 SOROS HIPERIMUNES

Soros são produtos de origem biológica – fazem parte do grupo dos imunobiológicos – que contêm os anticorpos necessários para combater uma determinada doença ou intoxicação. São utilizados para tratar intoxicações provocadas pelo veneno de animais peçonhentos (serpentes, escorpiões, aranhas, etc) ou por agentes

infecciosos e suas toxinas, como os causadores da difteria, botulismo e tétano. Os soros hiperimunes são produzidos a partir da imunização do cavalo, o qual recebe o veneno específico. No caso dos soros contra difteria, botulismo e tétano são usados os toxóides preparados com material das próprias bactérias. Para a produção do soro antirrábico, é usado o vírus rábico inativo (Instituto Butantan, 2011).

No final do século XIX, a descoberta dos agentes causadores de doenças infecciosas representou um passo fundamental no avanço da medicina experimental. Houve um grande desenvolvimento de métodos de diagnóstico e tratamento de doenças como a difteria, tétano e cólera. Um dos principais aspectos deste avanço foi o desenvolvimento da soroterapia, que consiste na aplicação no paciente de um soro contendo um concentrado de anticorpos. A soroterapia tem a finalidade de combater uma doença específica, no caso de moléstias infecciosas, ou um agente tóxico específico, como venenos ou toxinas (Instituto Butantan, 2011).

O Dr. Vital Brazil Mineiro da Campanha, médico sanitarista, consciente do grande número de acidentes com serpentes peçonhentas no Estado de São Paulo, passou a realizar experimentos com os venenos ofídicos. Baseando-se nos primeiros trabalhos com soroterapia realizados pelo francês Albert Calmette, desenvolveu estudos sobre soros contra o veneno de serpentes, descobrindo a sua especificidade, ou seja, que cada tipo de veneno ofídico requer um soro específico, preparado com o veneno do mesmo gênero de serpente que causou o acidente (Instituto Butantan, 2011).

Os quatro laboratórios oficiais produtores de soros hiperimunes no país são o Instituto Vital Brazil – IVB (Rio de Janeiro), Instituto Butantan – IB (São Paulo), Fundação Ezequiel Dias – FUNED (Minas Gerais) e o Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos – CPPI (Paraná). As produções são fornecidas ao Ministério da Saúde, que os distribui aos pólos de atendimento, que são uma rede de hospitais estrategicamente localizados, para atendimento gratuito aos acidentados através do Sistema Único de Saúde (SUS) (Instituto Vital Brazil, 2011). Dentre os diversos soros hiperimunes produzidos e distribuídos para todo o país, alguns deles são: soro antibotrópico (contra o veneno das jararacas, incluindo as jararacuços, urutus, caiçacas e jararacas pintadas), soro anticrotálico (contra o veneno das cascavéis), soro antibotrópico e anticrotálico (contra o veneno de jararacas e cascavéis), soro antibotrópico e antilaquéutico (contra o veneno das jararacas e surucucus), soro

antilatrodéctico (contra o veneno da aranha viúva-negra), soro antiescorpiônico (contra o veneno do escorpião amarelo), soro antitetânico (contra tétano) e soro antirrábico (contra raiva) (Instituto Vital Brazil, 2011).

Ao analisar as bases de dados do DATASUS – banco de dados do Sistema Único de Saúde, em relação ao número de doses aplicadas de soros hiperimunes na população brasileira entre os anos de 2.001 e 2.011 (os dados de 2.011 são referentes até julho), pode-se observar que há uma série histórica ascendente ao longo dos anos, com destaque para os soros antirrábico, antibotrópico e antitetânico, com 111.810, 82.585 e 81.197 doses aplicadas em 2.010, respectivamente. O número de doses aplicadas pode ser verificado na Figura 2.

Os tipos de soros hiperimunes selecionados para compor esse gráfico são os produzidos pelo Instituto Vital Brazil, um Laboratório Oficial do Estado do Rio de Janeiro, a saber: soro antibotrópico, soro anticrotálico, soro antiescorpiônico, soro antilatrodéctico, soro antirrábico e soro antitetânico e os soros combinados, soro antibotrópico e anticrotálico e, soro antibotrópico e antilaquético.

As doses aplicadas de soro antilatrodéctico oscilam ao longo do tempo, ora aumentando, ora diminuindo, alcançando o maior índice em 2.005 com 145 doses administradas e o menor índice em 2.008 com 3 doses. O seu número de aplicações é muito baixo se comparado com os demais soros analisados, sendo, portanto imperceptível na Figura 2.

A tendência crescente de aplicação dos soros hiperimunes entre os anos de 2.001 e 2.011, conforme mostrada na Figura 2 ocorreu, provavelmente, devido ao aumento da capacidade de captação de dados pelo DATASUS ao longo do período ou até mesmo pelo bom desempenho das ações relacionadas ao processo de orientação e treinamento para atendimento aos acidentados, adequada distribuição dos soros imunoprotetores aos pólos de atendimento, bem como a provisão de quantidades apropriadas de soros. Tal fato pode ser explicado também pelo aumento da população dos animais (serpentes, aranhas, escorpiões, etc), pelos desmatamentos ocorridos nas regiões do Brasil ou pelo aumento da gravidade desses acidentes.

Apesar da grande quantidade de soros administrados em pacientes no Brasil (Figura 2), nenhum evento adverso foi e é notificado, o que é extremamente preocupante. E como é sabido que na composição dos soros há proteínas heterólogas, a

ocorrência de eventos adversos provavelmente é bem significativa, bem como o próprio veneno do animal ser o responsável por algum evento adverso. Porém, para se determinar a causalidade da reação adversa ter ocorrido devido ao soro ou ao acidente (picada da cobra, escorpião, aranha), existem ferramentas, as quais serão discutidas posteriormente, que podem auxiliar nessa decisão, tais como algoritmos e classificação da OMS. Por outro lado também, as reações decorrentes das picadas já são conhecidas e documentadas.

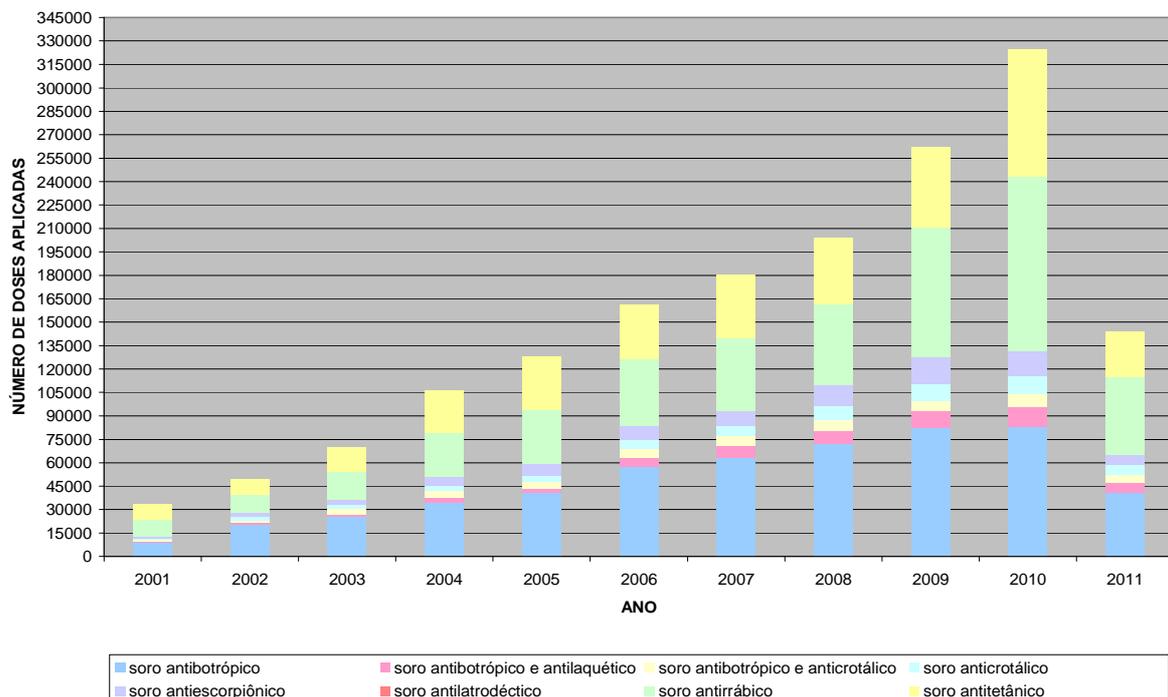


Figura 2 – Série histórica entre os anos de 2001 e 2011 dos tipos de soros hiperimunes produzidos no Instituto Vital Brazil.

Fonte: Brasil 2011b.

1.4.1 Reações Adversas à Soroterapia

As reações que podem ocorrer após a administração dos soros heterólogos são classificadas em:

Manifestações locais – dor, edema e hiperemia e, mais raramente, presença de abscesso. São as manifestações mais comuns, normalmente de caráter benigno (Brasil, 2008).

Reações precoces – podem ocorrer em indivíduos previamente sensibilizados ou não. Surgem, em geral, durante a infusão do antiveneno, que deve ser realizada com estrita vigilância médica, e nas primeiras horas após a administração do soro, com ampla variação na intensidade. A frequência é extremamente variável dependendo do tipo de soro empregado. A intensidade pode variar desde um leve prurido até choque irreversível e/ou insuficiência respiratória aguda, sendo os quadros graves bastante raros, como os casos de reação anafilática ou anafilactóide. Nos casos graves, os pacientes podem apresentar edema de glote, arritmias cardíacas, hipotensão arterial, choque e/ou quadro obstrutivo das vias respiratórias (FUNASA, 2001a; FUNASA, 2001b; Wen, 2003).

As reações precoces são comumente consideradas leves, porém, é conveniente que os pacientes sejam mantidos em observação, no mínimo por 24 horas, para detecção de outras reações que possam estar relacionadas à soroterapia (FUNASA, 2001b).

As manifestações clínicas, geralmente, são precedidas por sensação de calor e prurido, e podem ser subdivididas em (Wen, 2003):

- Cutâneas – urticária e angioedema, que são as mais frequentes;
- Gastrointestinais – náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia;
- Respiratórias – obstrução de vias aéreas superiores por edema de laringe, podendo provocar rouquidão, estridor e insuficiência respiratória, e de vias aéreas inferiores, resultando em broncoespasmo;
- Cardiovasculares – hipotensão e choque – que podem levar a óbito por colapso circulatório persistente.

Reações tardias – bem menos frequentes que as reações precoces. Surgem de cinco a 24 dias após a administração do antiveneno e apresentam, em geral, pouca gravidade. Estima-se sua ocorrência em 5 a 10% dos casos. O mecanismo está relacionado à hipersensibilidade do tipo III ao soro equino, com formação de complexos imunes, sendo comumente denominada como doença do soro. Os sinais e sintomas caracterizam-se por febre baixa, prurido ou urticária generalizados, artralgias, linfadenopatia, edema periarticular e proteinúria e, mais raramente, vasculite e nefrite. Também pode ocorrer a reação de Arthus que é caracterizada por vasculite local acompanhada de necrose, dor, tumefação, rubor e úlceras profundas. Também é um quadro muito raro (Wen, 2003; Brasil, 2008).

O termo anafilaxia foi introduzido em 1.902, por Portier e Richet, e refere-se à reação de hipersensibilidade imediata sistêmica (tipo I), ocasionada por liberação de mediadores (como a histamina) contidos em mastócitos e basófilos, mediada pela imunoglobulina E (Ig E). A reação anafilática é decorrente da exposição de determinadas substâncias estranhas em indivíduos previamente sensibilizados (Wen, 2003; Louzada Jr, 2003).

O termo reação anafilactóide refere-se a um evento clinicamente semelhante à anafilaxia, porém sem a participação da classe de imunoglobulinas da anafilaxia; provavelmente através da ativação do sistema complemento. Essa reação, do ponto de vista clínico, é indistinguível da reação anafilática, mas que não requer exposição prévia à substância alergênica. Em decorrência da soroterapia heteróloga, os dois tipos de reações podem igualmente ocorrer, entretanto, algumas evidências sugerem que a maioria das reações adversas ao antiveneno deva ser de natureza anafilactóide (Wen, 2003; Louzada Jr, 2003).

No início do século XX, a causa mais frequente de anafilaxia em seres humanos era devido à utilização de soros heterólogos contra toxinas bacterianas. Registros entre 1.923 e 1.935 nos Estados Unidos, evidenciam a ocorrência de reações ao soro heterólogo sendo o responsável por 35 dos 68 casos (51,5%) de choque anafilático (Wen, 2003).

Além da velocidade de infusão do antiveneno, a quantidade de proteínas heterólogas, a concentração de proteínas e imunoglobulinas e o tipo de antiveneno heterólogo têm sido relacionados à frequência e à intensidade das reações adversas. Assim, devido à probabilidade do uso dos soros heterólogos trazerem complicações graves, tais como o choque anafilático e a doença do soro, complicações estas principalmente pela presença do agente reatogênico – proteínas de origem equina –, faz-se necessário que a sua administração só deva ser feita em unidades de saúde que tenham condições para o atendimento de uma possível complicação, o que implica na existência de equipamentos de emergência e na presença do médico, bem como ser indispensável o monitoramento do paciente durante a infusão e nas primeiras horas após a soroterapia, a fim de minimizar os riscos de anafilaxia (Bucaretti, 1994; FUNASA, 2001a; Wen, 2003).

Portanto, antes da indicação do soro heterólogo é de fundamental importância a anamnese do paciente verificando seus antecedentes, tais como se já apresentou anteriormente quadros de hipersensibilidade; se já fez uso de imunoglobulinas de origem equina e se mantém contato frequente com animais, principalmente com equinos, seja por necessidade profissional (veterinário), seja por lazer. Vale considerar, contudo, que a possível ocorrência de reações graves de hipersensibilidade não deve, jamais, contraindicar o uso dos soros heterólogos, desde que a sua administração seja procedida da maneira correta (FUNASA, 2001a).

O Manual de Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana recomenda que na tentativa de prevenir ou atenuar as possíveis reações adversas imediatas em pacientes de risco, podem ser utilizados os fármacos bloqueadores dos receptores de H1 e H2 da histamina (anti-histamínicos) e um corticosteróide em dose anti-inflamatória (Brasil, 2008; Brasil 2011a)

O teste de sensibilidade, pelo seu baixo valor preditivo e preventivo, não é utilizado no Brasil (Brasil, 2008).

1.4.1.1 Plausibilidade Biológica para os Eventos Adversos Causados pelos Soros Hiperimunes

Em 1.965, Bradford Hill propôs alguns critérios, os quais se tornaram clássicos, para avaliar se as evidências apóiam uma interpretação causal entre a exposição a um fator de risco e o aparecimento de um efeito indesejável. Porém, Hill enfatiza que os nove critérios – força da associação, consistência da associação, especificidade, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade biológica, coerência, evidências experimentais e analogia, sugeridos por ele são apenas diretrizes e que nenhum deles pode ser considerado como evidência inquestionável. Entre os famosos critérios de Hill, pode-se aqui mencionar o de plausibilidade biológica, em que o próprio autor defende que o que é biologicamente plausível depende do conhecimento biológico do momento e que “a associação que está sendo observada pode ser nova para a ciência e não podemos descartá-la tão facilmente como bizarra demais” (Hill, 1965; Czeresnia, 1995; Almeida, 2003).

De acordo com Bucarechi et al. (1994), a grande quantidade de proteínas heterólogas que são introduzidas no paciente poderiam determinar a formação de agregados de proteínas ou de imunocomplexos, resultantes da agregação de anticorpos específicos com componentes do antígeno (veneno), ativando o sistema complemento e favorecendo, assim, o aparecimento das reações precoces.

Além disso, como mencionado anteriormente, outras possibilidades de ocorrer as reações adversas nos pacientes que utilizam os soros heterólogos podem ser devido a diversas situações, a saber: a velocidade de infusão do antiveneno, a concentração de proteínas e imunoglobulinas e o tipo de antiveneno heterólogo.

1.4.1.2 Frequência das Reações Adversas

Segundo Bucarechi et al. (1994), a frequência reportada de reações precoces ao antiveneno, na ocasião de acidentes ofídicos peçonhentos, varia entre 4,6% e 87,2%, podendo ser, inclusive, grave. De acordo com os autores, das 24 crianças estudadas, 11 tiveram reações precoces (45,8%), sendo mais frequente o envolvimento cutâneo (urticária), tremores e tosse e, em 3 crianças com diagnóstico de acidente crotálico, as reações precoces foram classificadas como graves.

Segundo Marcelino (2011), pelo grau de purificação dos soros obtido pelo uso da cromatografia no Instituto Butantan e com a obtenção de títulos mais elevados de anticorpos nos cavalos doadores, a incidência da doença do soro é inferior a 5%.

Ainda de acordo com Bucarechi et al. (1994), há indicações de que a frequência de reações precoces ao antiveneno em crianças seja similar à observada em adultos. E comparando as duas faixas etárias, observaram que a frequência desse tipo de reação foi maior no grupo de crianças abaixo de 8 anos de idade.

No Quadro 1 é apresentado a frequência das reações adversas em relação às manifestações clínicas, o tempo decorrente da aplicação até a ocorrência da reação e a conduta.

Quadro 1 – Frequência das reações adversas associadas aos soros heterólogos.

Reação Adversa	Descrição	Tempo decorrente entre a aplicação e a reação	Frequência	Conduta
Local	Dor, edema e hiperemia, mais raramente abscesso	Poucos minutos a horas	Frequente	Tratamento local, com o objetivo de diminuir a dor, a tumefação e a vermelhidão (ex.: compressas frias). Não é necessário notificar.
Reação de Arthus	Vasculite local acompanhada de necrose – dor, tumefação, rubor, necrose, úlceras profundas	De 6 horas a 12 dias (na maioria dos casos, mas há grande variação)	Raro (mais frequente em pessoas tratadas anteriormente com outros soros heterólogos)	Notificar e investigar. Acompanhamento clínico.
Geral	Os sinais e sintomas mais frequentes são: urticária, tremores, tosse, náuseas, dor abdominal, prurido e rubor facial	Nas primeiras 24 horas		Notificar e investigar todos os casos graves. Tratamento sintomático.
Anafilaxia e reação anafilactóide	Geralmente tem início com formigamento nos lábios, evolui com palidez, dispneia, edemas, exantemas, hipotensão e perda da consciência	Nos primeiros 30 minutos até duas horas após a aplicação	Idem	Notificar e investigar todos os casos. Tratamento imediato da anafilaxia. Substituir o soro heterólogo pelo soro homólogo.
Doença do Soro	Febre, mioartralgia (poliartrite serosa), astenia, cefaleia, sudorese, desidratação, exantema com máculas e pápulas pruriginosas, infartamento e inflamações ganglionares, vasculite, nefrite	De 6 a 12 dias (na maioria dos casos, mas há grande variação)	Idem	Notificar e investigar. Acompanhamento clínico.

Fonte: Brasil, 2008.

1.5 JUSTIFICATIVA

Os soros hiperimunes são uma importante ferramenta terapêutica no tratamento de intoxicações provocadas pelo veneno de animais peçonhentos (serpentes, aranhas, escorpiões, etc) ou por agentes infecciosos e suas toxinas (causadores da difteria, tétano e botulismo), podendo promover a melhora da qualidade de vida dos seus usuários. Contudo, a utilização dos soros heterólogos pode apresentar riscos e provocar efeitos indesejáveis, mesmo quando usado para a condição clínica apropriada e forma farmacêutica, doses e período de duração do tratamento adequados. Como forma de concretizar a identificação desses efeitos indesejáveis, que por muitas vezes são perigosos, há a necessidade de implantação de um sistema de farmacovigilância nas indústrias farmacêuticas, bem como em hospitais.

Além de atender a uma exigência regulatória, a farmacovigilância nas organizações farmacêuticas presta uma relevante contribuição para a saúde pública com a promoção do uso seguro e racional de medicamentos, gerando políticas de prevenção de danos e diminuição dos custos associados à assistência à saúde. A importância do serviço de farmacovigilância vem de encontro também com a escassez de informações a respeito da administração dos soros hiperimunes, assim como pelo aumento do número de aplicações que vem ocorrendo conforme mostrado na Figura 2.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 Objetivo Geral

Reunir informações importantes para subsidiar a implantação de um sistema de farmacovigilância em uma indústria farmacêutica fabricante de soros hiperimunes.

1.6.2 Objetivos Específicos

- Discutir a importância da farmacovigilância na contribuição da qualidade, eficácia e segurança dos soros hiperimunes;
- Promover o uso racional e seguro de medicamentos;
- Classificar e avaliar as reações adversas;
- Discutir os métodos de farmacovigilância;
- Informar e orientar os profissionais da saúde sobre as normas vigentes de farmacovigilância da ANVISA.

1.7 ESTRUTURA DO TRABALHO

Este trabalho é apresentado em 5 capítulos, conforme descrito a seguir:

O Capítulo 1 – Consiste na contextualização do tema, incluindo os marcos da farmacovigilância no Brasil e no mundo, assim como os principais conceitos inseridos na farmacovigilância, bem como um entendimento sobre os soros hiperimunes e as principais reações e suas frequências ocorridas na soroterapia de antiveneno. Apresenta também a justificativa e os objetivos do trabalho.

O Capítulo 2 – Aborda a metodologia utilizada no decorrer deste estudo.

O Capítulo 3 – Apresenta o referencial teórico que embasa a pesquisa, expondo os conceitos fundamentais e principais informações para a correta compreensão de um sistema de farmacovigilância em um laboratório farmacêutico.

O Capítulo 4 – Apresenta os subsídios básicos para a implantação da farmacovigilância na organização farmacêutica, detalhando cada passo a ser implementado, bem como mencionando as exigências regulatórias de acordo com a Resolução RDC nº 4/2009.

O Capítulo 5 – Expõe as principais conclusões pertinentes a este estudo.

2 METODOLOGIA

Para o alcance dos objetivos desta monografia foi realizada uma revisão à bibliografia científica e legal voltada para atividades relacionadas à farmacovigilância, fornecendo, dessa forma, um panorama sobre o tema. A metodologia de pesquisa científica utilizada foi realizada em vários níveis.

Primeiramente, a revisão bibliográfica foi feita com o intuito de servir de base para a realização do entendimento e da análise da atividade da farmacovigilância e conhecimento sobre os soros hiperimunes. Neste contexto, foram utilizados como fontes de pesquisa artigos científicos, livros, guias e manuais da Organização Mundial da Saúde, bem como seu próprio sítio eletrônico e o sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Além disso, foram pesquisados e analisados formulários, que já são utilizados em diversos órgãos, para a coleta de dados na suspeita de eventos adversos, tais como, da ANVISA, do Programa Nacional de Imunizações/Fundação Nacional de Saúde/Ministério da Saúde (PNI/FUNASA/MS), da Unidade de Farmacovigilância da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro (UNIFARJ/SUVISA/SESDEC) e do *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*.

Como foco para a discussão legal, a abordagem da legislação relacionada à farmacovigilância dedicou atenção às exigências atuais da ANVISA, centradas na Resolução RDC nº 4 de 2009 que trata das normas da farmacovigilância para os detentores de registro, e na Instrução Normativa nº 14 de 2009, que aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4/2009.

Posteriormente à fase de conhecimento da metodologia de farmacovigilância de soros hiperimunes a ser aplicada e dos dispositivos legais, foi definida uma proposta para implantação de um sistema de farmacovigilância em uma organização farmacêutica que realiza a fabricação de soros hiperimunes.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Sabe-se que, ao administrar um medicamento, além dos efeitos terapêuticos esperados e desejáveis, podem surgir efeitos não desejados que, às vezes, ocasionam problemas mais sérios aos usuários. As reações adversas a medicamentos (RAM) se constituem em um importante problema na prática dos profissionais da área da saúde, tendo em vista que essas reações são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência no ambiente hospitalar, gerando aumento nos custos e podendo levar a óbito. Além disso, as RAM afetam a qualidade de vida do paciente de forma negativa, influenciam na perda de confiança do paciente para com o médico e podem ocasionar atrasos no tratamento, já que podem ser confundidas com as enfermidades de base (Magalhães, 2003).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a definição de reação adversa a medicamento é “qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade” (Magalhães, 2003).

A definição de RAM adotada pela ANVISA, que é bem similar a da OMS, é “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas” (ANVISA, 2009). Desta forma, não são consideradas reações adversas a medicamentos se estas reações aparecerem depois de doses maiores do que as habituais (acidentais ou intencionais) (Magalhães, 2003).

Entretanto, a reação adversa a um medicamento faz parte de um grupo de intercorrências da assistência médica denominado evento adverso. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, evento adverso é “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento” (ANVISA, 2009). De acordo com a RDC nº 4/2009, considera-se evento adverso:

- Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos;

- Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
- Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- Interações medicamentosas;
- Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- Intoxicações relacionadas a medicamentos;
- Uso abusivo de medicamentos;
- Erros de medicação, potenciais e reais.

O evento pode ser devido a vários fatores: dose do medicamento incorreta, dose omitida, via de administração não especificada, horário de administração incorreto e outros. Vale lembrar que, de acordo com a definição da OMS e da ANVISA, uma superdose de medicamento não seria considerada uma reação adversa, mas um evento adverso (Magalhães, 2003).

3.1.1 Classificação e Critérios de Avaliação das Reações Adversas

Uma reação adversa é caracterizada pelo seu mecanismo de produção, previsibilidade (ou expectativa), gravidade, frequência e causalidade (Pouyanne, 2000).

Diante da variedade de termos e critérios de avaliação de reações adversas utilizados, houve uma necessidade de harmonizar conceitos, terminologias de codificação (ATC, WHO-ART, MedDRA, etc.) e avaliação de dados (algoritmo da OMS, etc.), de forma a garantir a autenticidade e qualidade da informação comunicada (Mann, 1993; Moore, 1994; CIOMS, 1999; ICH, 2011a, b, c).

3.1.1.1 Mecanismos de Produção de RAM

É difícil classificar as reações adversas conforme o mecanismo de produção, uma vez que considerações relevantes sobre mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos (do tipo de lesão anatômica, bioquímica, funcional, da localização da lesão, do subgrupo da população afetada) se sobrepõem. Uma classificação que auxilia

o entendimento dos principais mecanismos de produção seria a que propõe seis diferentes tipos de reações indesejáveis (Capellá, Laporte, 1989; Magalhães, 2003):

a) Superdosagem relativa – Quando um fármaco é administrado em doses terapêuticas, mas, apesar disso, suas concentrações são superiores às habituais. Um exemplo seria a maior incidência de surdez entre pacientes com insuficiência renal tratados com antibióticos aminoglicosídeos. Assim, com a função renal diminuída, a excreção do glicosídeo pelo paciente é reduzida podendo aumentar o risco da concentração elevada do fármaco no organismo.

b) Efeitos colaterais – São os inerentes à própria ação farmacológica do medicamento, porém o aparecimento é indesejável num momento determinado de sua aplicação. É considerado um prolongamento da ação farmacológica principal do medicamento e expressa um efeito farmacológico menos intenso em relação à ação principal de uma determinada substância. Dois exemplos ilustram esse conceito, tais como: o broncoespasmo produzido pelos bloqueadores β -adrenérgicos e a sonolência pelos benzodiazepínicos.

c) Efeitos secundários – São os devidos não à ação farmacológica principal do medicamento, mas como consequência do efeito buscado. Por exemplo, a tetraciclina, um antimicrobiano de ação bacteriostática, poderá se depositar em dentes e ossos, quando utilizada na pediatria. Estas deposições podem descolorir o esmalte dos dentes decíduos, assim como dos permanentes e a deposição óssea pode provocar redução do crescimento ósseo.

d) Idiossincrasias – Reações nocivas, às vezes fatais, que ocorrem em uma minoria dos indivíduos. Definida como uma sensibilidade peculiar a um determinado produto, motivada pela estrutura singular de algum sistema enzimático. Em geral, considera-se que as respostas idiossincrásicas se devem ao polimorfismo genético. Um exemplo seria a anemia hemolítica por deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase causada em determinados indivíduos que utilizam o medicamento antimalárico primaquina. Este

fármaco é bem tolerado pela maioria dos indivíduos, no entanto, em 5% a 10% dos negros do sexo masculino, o fármaco causa hemólise, que conduz a grave anemia.

e) Hipersensibilidade alérgica – Para sua produção é necessária a sensibilização prévia do indivíduo e a mediação de algum mecanismo imunitário. Trata-se de reação de intensidade claramente não relacionada com a dose administrada. Um exemplo seria a hipersensibilidade do tipo I – anafilaxia, uma resposta súbita e potencialmente letal, provocada pela liberação de histamina e de outros mediadores. As principais características incluem edema nos tecidos moles, broncoconstrição e hipotensão.

f) Tolerância – É fenômeno pelo qual a administração repetida, contínua ou crônica de um medicamento na mesma dose diminui progressivamente a intensidade dos efeitos farmacológicos, sendo necessário aumentar gradualmente a dose para poder manter os efeitos na mesma intensidade. É um fenômeno que leva dias ou semanas para acontecer. Como exemplo tem-se a tolerância produzida pelos barbitúricos reduzindo seu efeito anticonvulsivante.

Contudo, segundo Rozenfeld (1998), esta classificação não tem muita aplicabilidade clínica e epidemiológica, além da dificuldade de enquadramento de alguns tipos de reações como, a teratogenia.

A classificação que tem sido mais empregada atualmente é a proposta por Rawlins e Thompson, a qual subdivide as reações adversas a medicamentos em dois grupos: as do tipo A (aumentadas) e as do tipo B (bizarras) (Rawlins, Thompson, 1991; Magalhães, 2003).

As reações adversas do tipo A resultam em efeitos farmacológicos normais, porém aumentados ou exagerados de um medicamento administrado em doses habituais. Essas reações são previsíveis, pois são baseadas na farmacologia do medicamento, são dose-dependente, têm alta incidência e morbidade, baixa mortalidade e podem ser tratadas ajustando-se a dose. Assim sendo, são reações comuns e esperadas. Podem ser resultado de superdosagem relativa, interação medicamentosa, efeito colateral, citotoxicidade e alteração na forma farmacêutica (Rawlins, Thomas, 1998; Rozenfeld, 1998; Magalhães, 2003).

As reações do tipo B ocorrem de forma inesperada, ainda que considerando as propriedades farmacológicas de um medicamento administrado em doses habituais. Tais reações não são farmacologicamente previsíveis, não são dose-dependente, têm incidência e morbidade baixas, alta mortalidade e devem ser tratadas com a suspensão do medicamento. São produzidas por mecanismos de hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância e alteração na formulação farmacêutica, tais como a decomposição de constituintes ativos; efeito de solubilizantes, estabilizantes, corantes e excipientes; efeitos de produtos secundários aos constituintes ativos, provenientes do processo de fabricação (Rawlins, Thomas, 1998; Rozenfeld, 1998; Magalhães, 2003).

A partir dessa categorização, houve o surgimento de variações como as de Simon Wills e David Brown (1999) que propuseram uma nova classificação de reações adversas a medicamentos com oito novas categorias, modificando, dessa forma, a classificação de Rawlins e Thompson. São elas (Magalhães, 2003; Wills, Brown, 1999):

RAM Tipo A: São reações adversas relacionadas com a dose do medicamento, podendo ser previsíveis a partir do conhecimento do mecanismo de ação do fármaco e excipiente. São explicadas pelo efeito farmacológico da substância. Ocorrem somente durante a utilização do medicamento e desaparecem com a sua retirada e acontecem com alta incidência. Exemplo: taquicardia com o uso de broncodilatador β -agonista não seletivo.

RAM Tipo B: São reações farmacologicamente previsíveis, que envolvem interação do microrganismo com o hospedeiro e desaparecem com a retirada do medicamento. Exemplos: antibióticos selecionando cepas resistentes, superinfecção, açucars contidos nos medicamentos causando cárie dentária.

RAM Tipo C: Causadas por características químicas e pela concentração do agente agressor e não pelo efeito farmacológico do medicamento. Exemplos: flebite com injetáveis, queimadura por ácidos, lesão gastrointestinal por irritante local.

RAM Tipo D: Reações que acontecem em consequência do método de administração do medicamento ou pela natureza física da preparação (formulação). Retirado o

medicamento ou alterada a formulação, cessa a reação adversa. Exemplos: inflamação ou fibrose em torno de implantes ou infecção no sítio de uma injeção.

RAM Tipo E: Reações adversas que são caracterizadas por manifestações de retirada, que ocorrem após a suspensão do medicamento ou redução da dose. A reintrodução do medicamento pode melhorar o sintoma e são farmacologicamente previsíveis. Exemplos: síndrome de abstinência que ocorre após a retirada abrupta de opióides, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, nicotina, β -bloqueadores e clonidina.

RAM Tipo F: São reações que ocorrem somente em indivíduos suscetíveis, geneticamente determinadas. Desaparecem com a retirada do medicamento. Exemplos: hemólise com o uso de sulfonamidas em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), porfiria.

RAM Tipo G: São reações adversas genotóxicas causadas por medicamentos que promovem danos genéticos irreversíveis. Exemplo: talidomida provocando focomelia.

RAM Tipo H: Reações adversas decorrentes da ativação do sistema imune, não são farmacologicamente previsíveis, não são relacionadas à dose e desaparecem com a retirada do medicamento. Exemplo: choque anafilático por penicilina.

RAM Tipo U (Não Classificadas): Reações adversas que não se enquadram nas categorias anteriormente citadas.

3.1.1.2 Classificação das Reações Adversas segundo a Expectativa

Em relação à expectativa, as reações adversas esperadas (descritas ou conhecidas) são aquelas já descritas na bula do medicamento ou no estudo, na fase de pré-comercialização (fases I, II e III). Reações adversas inesperadas (não descritas ou não conhecidas) incluem as reações adversas não descritas na bula do medicamento ou

não descritas no estudo, em relação a medicamentos em fase de pré-comercialização (fases I, II e III). Podem ser raras ou desconhecidas. (Barroso, 2003).

3.1.1.3 Classificação das Reações Adversas segundo a Gravidade

De acordo com a gravidade, as RAM podem ser classificadas como leves, moderadas, graves ou letais, sendo assim definidas como (Naranjo, 1991; Pearson et al, 1994):

Leve: Não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do medicamento.

Moderada: Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do medicamento agressor. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.

Grave: Potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer a hospitalização ou o prolongamento da hospitalização de pacientes já internados.

Letal: Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

Os critérios para a definição de gravidade foram definidos pela OMS como reação adversa grave e não-grave. A reação adversa grave é um efeito nocivo, que ocorre durante tratamento medicamentoso e pode resultar em morte, ameaça à vida, incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita, efeito clinicamente importante, hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente. E a reação adversa não-grave é qualquer outra reação que não se enquadra no conceito de reação adversa grave, descrito acima (WHO, 2012).

3.1.1.4 Classificação das Reações Adversas segundo a Frequência

O grupo de trabalho do *The Uppsala Monitoring Centre* considera que, sempre que possível, uma estimativa de frequência deve ser fornecida e em um formulário padrão. Assim, desenvolveu-se uma estimativa padrão de categorias de frequência das RAM, classificando-as em (WHO, 2011a):

- a) Muito comum: quando apresenta incidência maior que 10% ($> 1/10$).
- b) Comum (frequente): quando apresenta incidência maior que 1 e menor que 10% ($> 1/100$ e $< 1/10$).
- c) Incomum (pouco frequente): a incidência é maior que 0,1% e menor que 1% ($> 1/1.000$ e $< 1/100$).
- d) Rara: incidência maior que 0,01% e menor que 0,1% ($> 1/10.000$ e < 1.000).
- e) Muito rara: menor do que 0,01% ($< 1/10.000$).

3.1.1.5 Classificação das Reações Adversas segundo a Causalidade

Em 1975, as reações adversas foram classificadas por Karch e Lasagna em cinco tipos de acordo com a relação causa-efeito para o medicamento suspeito (Karch, Lasagna, 1975; Conti, 1979):

Definida: Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito e que é confirmada pela melhora ao se suspender o medicamento e pelo reaparecimento da reação ao se repetir a exposição.

Provável: Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue

uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito e que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.

Possível: Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas que pode ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes.

Condicional: Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que não segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas.

Duvidosa: Qualquer reação que não segue critérios anteriores.

Já a OMS considera as seguintes categorias de causalidade: definida, provável, possível, improvável, condicional/não classificada e não acessível/não classificável, dependendo do grau de certeza da relação causa-efeito (WHO, 2011a).

Definida: Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológica ou fenomenologicamente definitivo, usando-se um procedimento de reintrodução (*rechallenge*) satisfatória, se necessário.

Provável: Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do

medicamento (*dechallenge*). Informações sobre a reintrodução (*rechallenge*) não são necessárias para completar esta definição.

Possível: Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) podem estar ausentes ou obscuras.

Improvável: Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento, que torna uma relação causal improvável e que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis.

Condicional/Não classificada: Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada, ou quando os dados adicionais estão sendo analisados.

Não acessível/Não classificável: Notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada, porque as informações são insuficientes ou contraditórias e que não pode ser completada ou verificada.

É sabido que as reações adversas a medicamentos podem ser facilmente confundidas com outras causas ou relacionadas a manifestações de determinada doença em tratamento, e dessa forma, percebemos o quão difícil é para se definir a causa da manifestação clínica observada. Diante disso, diversos algoritmos e tabelas de decisão foram elaborados a partir da década de 1.970, frente à necessidade de unificar os critérios de diagnóstico de RAM. Esses algoritmos, quando adequadamente aplicados, permitem maior segurança no estabelecimento da relação causa-efeito entre um evento clínico e o uso do medicamento (Magalhães, 2003).

Entre os algoritmos mais difundidos, podemos citar o de Karch e Lasagna, que se encontra na Tabela 1. Consiste em número de questões fechadas a serem respondidas de forma dicotômica. A combinação dos resultados leva ao estabelecimento da relação causal, podendo a RAM ser classificada em definida, provável, possível, condicional e não relacionada (Karch, Lasagna, 1977).

Outro algoritmo muito utilizado é o proposto por Naranjo e col. (Tabela 2), cujos critérios são semelhantes, porém mais detalhados. Eles atribuíram valores numéricos para as respostas e o somatório dos valores obtidos indicará qual o grau de certeza da relação causal entre o medicamento suspeito e os eventos clínicos indesejáveis, classificando a RAM em definida, provável, possível ou duvidosa (Naranjo et al, 1981).

De acordo com a pontuação do algoritmo de Naranjo, a relação de causalidade pode ser classificada como mostrado na Tabela 3.

Tabela 1 – Algoritmo de Karch e Lasagna para avaliação da relação de causalidade frente à suspeitas de RAM.

Questionário	Seleção									
	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Intervalo de tempo adequado entre o uso do medicamento e a reação	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Reação conhecida provocada pelo medicamento	-	N	N	S	S	S	S	S	S	S
A reação pode ser explicada pelo quadro clínico do paciente ou por outro fármaco	-	S	N	S	S	N	N	N	N	N
Suspendeu-se a medicação	-	-	-	-	-	N	S	S	S	S
Reação melhorou com a suspensão do medicamento	-	-	-	-	-	-	N	S	S	S
Houve reexposição do medicamento	-	-	-	-	-	-	-	N	S	S
Reaparecimento da reação após reexposição	-	-	-	S	N	-	-	-	N	S
Definida										X
Provável				X		X		X		
Possível					X				X	
Condicional			X							
Não relacionada	X	X					X			

Legenda: S = Sim e N = Não

Fonte: Karch e Lasagna, 1977.

Tabela 2 – Algoritmo de Naranjo – Escala de probabilidade de reação adversa a medicamento (RAM).

Critérios para Definição da Relação Causal	Sim	Não	Não Sabe	Pontuação
1. Existem relatos prévios sobre esta reação?	+1	0	0	
2. A reação adversa apareceu após a administração do medicamento suspeito?	+2	-1	0	
3. A reação desapareceu quando medicamento suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0	
4. A reação reapareceu quando o medicamento foi readministrado?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (outras que não o medicamento) que poderiam ter causado esta reação?	-1	+2	0	
6. A reação reapareceu quando um placebo foi administrado?	-1	+1	0	
7. O medicamento foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações consideradas tóxicas?	+1	0	0	
8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose ou menos intensa quando a dose foi reduzida?	+1	0	0	
9. O paciente já apresentou reação semelhante para o mesmo medicamento ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0	
10. A reação adversa foi confirmada mediante alguma evidência objetiva?	+1	0	0	
TOTAL				

Fonte: Naranjo et al, 1981.

Tabela 3 – Tipo de relação de causalidade segundo a pontuação do algoritmo de Naranjo.

Somatório	Tipo de Reação
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

Fonte: Magalhães, 2003.

3.1.2 Fatores de Risco para o Desenvolvimento de RAM

Alguns grupos da população apresentam predisposição para o aparecimento de reações adversas a medicamentos. O paciente que pertence a um dos grupos, conforme citado abaixo, ao utilizar determinado medicamento, deve ter um acompanhamento médico para monitorá-lo clinicamente e avaliá-lo com relação ao benefício/risco de acordo com a RAM, com a gravidade do quadro e com o grau de comprometimento do paciente (Magalhães, 2003).

Dessa forma, alguns fatores de risco podem estar associados ao surgimento das RAM, sendo eles (Magalhães, 2003):

Grupo I – Extremos de Idade

Recém-nascidos e Crianças

A absorção em neonatos pode estar alterada, tendo em vista a menor secreção de ácido e a redução da motilidade gastrointestinal. Os neonatos apresentam massa muscular e tecido adiposo desproporcionalmente reduzidos, se comparados aos adultos. A água corporal total é muito maior em recém-nascidos, cerca de 75% do peso corporal, afetando diretamente a distribuição dos medicamentos. A concentração das proteínas plasmáticas está diminuída nos neonatos, e assim, ocorre uma redução na taxa de ligação dos fármacos às proteínas. O sistema hepático, nesse grupo de pacientes, ainda é deficitário, tanto a via metabólica da fase I (oxidação, redução, hidrólise) quanto da fase II (conjugação). O sistema renal encontra-se imaturo, com alteração na excreção dos medicamentos. Há uma maior permeabilidade da barreira hematoencefálica, fazendo com que os medicamentos tenham acesso ao SNC mais facilmente (Notterman, 1993; Yaffe, 1995; Walson, 1997; Pfaffenbach, 2002).

É importante ressaltar que o uso de medicamentos em pacientes pediátricos deve ser sempre orientado por um pediatra e ter supervisão dos pais ou responsáveis, estando atentos para a detecção de possíveis reações adversas.

Idosos

Os pacientes idosos são suscetíveis às reações adversas por alguns motivos, tais como: dificuldade de obediência ao regime de tratamento, seja por esquecimento ou por incompreensão do esquema terapêutico; terapia com múltiplos fármacos; aumento das reações de hipersensibilidade e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que são características desses pacientes (Magalhães, 2003).

Nos pacientes dessa faixa etária, a absorção pode encontrar-se diminuída, devido à redução de liberação de ácido e, assim, o aumento do pH pode afetar a ionização e solubilização dos medicamentos. E, além disso, a absorção pode estar comprometida, pois a irrigação intestinal encontra-se diminuída. A distribuição encontra-se alterada com a diminuição da massa muscular, aumento do tecido adiposo e pode ocorrer a redução na concentração de albumina. Em relação ao metabolismo, também está diminuído, já que há uma redução do número de células hepáticas e diminuição da atividade das reações enzimáticas da fase I, o que limita a capacidade de depuração hepática dos fármacos. A excreção está igualmente diminuída, uma vez que ocorre diminuição do fluxo renal, da filtração glomerular, da secreção tubular e da reabsorção (Ruiz, 1995; Cusack, 1997; Hämmerlein, 1998; Pedroso, 1998; Magalhães, 2003; Cusack, 2004; Hanlon, 2004; Merle, 2005).

Grupo II – Gênero

Os estudos relatam uma tendência maior do surgimento de reações adversas entre as mulheres (Pfaffenbach, 2002). Essa suscetibilidade às reações adversas no sexo feminino pode ser sugerida por uma associação de fatores como os episódios de dismenorreia que requerem o uso de medicamentos, às vezes por vários anos, o uso de contraceptivos e uma maior concentração de tecido adiposo. Pode ser, ainda, que exista um determinante hormonal que possa afetar o metabolismo, predispondo o aparecimento de reações adversas (Edwards, 1997).

Grupo III – Gestantes

É importante que seja avaliado o uso de medicamentos por mulheres grávidas devido às prováveis alterações das características farmacocinéticas no período da gestação, às mudanças fisiológicas das funções maternas e os efeitos que os medicamentos possam ter sobre o feto (Theis, 1997).

O efeito terapêutico dos medicamentos pode ser afetado durante a gestação, tendo em vista as alterações dos parâmetros farmacocinéticos. A absorção dos fármacos contidos nos medicamentos administrados via oral pode ser retardada, devido ao esvaziamento gástrico mais lento e à diminuição da motilidade intestinal na gravidez. Nesse período, ocorre também um aumento do volume sanguíneo e a diminuição da concentração das proteínas plasmáticas, o que pode interferir na distribuição de algumas substâncias medicamentosas, principalmente daquelas que se ligam fortemente às proteínas plasmáticas. O metabolismo e a excreção dos medicamentos também podem sofrer alterações, devido à aceleração de reações metabólicas (em função do elevado nível de progesterona encontrado) e ao aumento da filtração glomerular (decorrente, principalmente, do aumento do volume sanguíneo) (Loebstein, 1997; Theis, 1997; Carmo, 2003).

Contudo, a maior preocupação com a utilização dos medicamentos durante a gestação é com os efeitos que eles possam acometer sobre o desenvolvimento e a constituição do feto. Além disso, durante o período de amamentação, a presença de fármacos no leite materno pode levar ao surgimento de toxicidade para o lactente (Theis, 1997).

Assim, é evidente que o uso de medicamentos na gravidez e durante a amamentação deve ser rigorosamente avaliado a fim de minimizar riscos, promovendo uma utilização racional e segura.

Grupo IV – Polimedicação ou Polifarmácia

O uso concomitante de diversos medicamentos pode aumentar significativamente o risco de ocorrência de interações medicamentosas e, com isso, possibilidade do aumento do risco e da gravidade das RAM. Além disso, a polifarmácia

está associada ao aumento de toxicidade cumulativa, de erros de medicação, da falta de adesão ao tratamento e à elevação a morbimortalidade (Marcellino, 2001; Secoli, 2010).

A incidência de reações adversas aumenta exponencialmente com o número de medicamentos administrados simultaneamente, o que é devido, em parte, às interações medicamentosas. Pacientes hospitalizados que fazem uso de 10 a 13 medicamentos estão particularmente mais propícios à interações medicamentosas. Os pacientes com doenças crônicas, portadores de disfunções hepáticas e renais e idosos, além de estarem mais sujeitos às interações medicamentosas devido a polimedicação, ainda sofrem de alterações funcionais e homeostáticas específicas de cada grupo. A automedicação e o uso abusivo de medicamentos isentos de prescrição (MIPs) são outros fatores responsáveis pelo grande número de interações medicamentosas (Vasko, 1993; Honig, 1994; Quinn, 1997; Honig, 1998; Teixeira Junior, 1998).

Vale destacar que é muito importante a orientação farmacêutica para contribuir com o uso racional e seguro dos medicamentos, pois ao prevenir as interações medicamentosas, preserva a saúde do paciente e reduz os custos assistenciais com a saúde. A educação dos usuários, especialmente quanto à prática da automedicação, inclusive de fitoterápicos e remédios caseiros; a orientação acerca dos riscos da interrupção, troca, substituição ou inclusão de medicamentos sem conhecimento dos profissionais da saúde; o ajuste criterioso dos horários da receita médica, de modo a evitar a administração simultânea de medicamentos que podem interagir entre si ou com alimentos e o monitoramento das RAM implicadas em desfechos negativos são algumas estratégias que podem ajudar a prevenir e minimizar os eventos adversos (Secoli, 2010).

Grupo V – Patologias Associadas

A presença de doenças crônicas, imunodeficiência e doenças malignas ou virais podem modificar a resposta do medicamento e com isso são fatores de risco para o aparecimento de reações adversas (Kidon, 2004).

O uso de medicamentos por pacientes portadores de insuficiência renal é um sério problema da prática farmacêutica e médica, e que se torna mais complicado ao ser necessário a administração de múltiplas doses. Para a seleção de medicamentos deve sempre levar em consideração as propriedades dos fármacos, tais como:

biodisponibilidade, margem de segurança, via de eliminação e atividade dos metabólitos. Na insuficiência renal ocorre a expansão do volume total de água corporal devido à retenção de sódio, refletindo no aumento do volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis. O acúmulo do fármaco no organismo do indivíduo pode levar à saturação dos sistemas enzimáticos e assim atingir-se o limiar de toxicidade. Além disso, pode ocorrer a formação de metabólitos ativos ou tóxicos, e com isto, há o risco de toxicidade (Maher, 1993). Portanto, o uso dos medicamentos por esses pacientes deve ser sempre muito bem orientado e monitorado, sendo aconselhável a realização de uma adequada seleção dos medicamentos seguida por ajuste de doses.

Igualmente, os pacientes com insuficiência hepática necessitam de ajuste de doses dos medicamentos. O fígado é um órgão que apresenta variadas e importantes funções metabólicas para a manutenção da homeostase do corpo. A insuficiência hepática pode levar a alterações na farmacocinética dos fármacos. Pode ocorrer variação do grau de biotransformação devido à redução do número de hepatócitos viáveis, entretanto, nem todas as vias metabólicas são afetadas igualmente. Pode ocorrer também, redução do fluxo hepático, o que afeta a biodisponibilidade dos fármacos diretamente com extensivo efeito de primeira passagem (Kalant, 1991; Arns, 1993).

3.1.3 Prevenção e Tratamento das Reações Adversas a Medicamentos

As RAM podem ser evitadas ou prevenidas, no caso de reações do tipo A – dose-dependente, previsível pelo mecanismo de ação –, respeitando sempre a individualização das doses e utilizando o medicamento nas menores doses possíveis ou na mais adequada de acordo com o quadro fisiopatológico do paciente (função hepática e renal, volume sanguíneo, entre outros). No caso das reações de hipersensibilidade, é importante realizar uma cuidadosa anamnese, sempre atentando para possíveis relatos de reações alérgicas anteriores e antecedentes de exposição com manifestações de hipersensibilidade (Domeq, 1991; Edwards, 1997; Fonseca, 1998).

Considerando que o medicamento pode ter seu efeito alterado dependendo do usuário que o utilizar, podendo ser uma dose terapêutica para determinado indivíduo e para outro desencadear uma toxicidade, e ainda, sabendo que pode ocorrer interação

entre medicamento/medicamento e medicamento/alimento, é necessário destacar a importância da conscientização da população com relação ao uso racional dos medicamentos e de obter orientação de profissionais da saúde qualificados, para que assim ocorra efetivamente uma prevenção das reações adversas a medicamentos, que muitas vezes pode levar a danos irreversíveis e até óbito. Por isso, é importante enfatizar que a automedicação pode desencadear problemas muito sérios (Magalhães, 2003).

De acordo com a gravidade, o tratamento das RAM farmacologicamente previsíveis pode ocorrer com a suspensão do uso do medicamento, temporária ou definitiva; com a diminuição da dose; com a administração de outros medicamentos ou medidas terapêuticas que reduzam ou anulem os eventos adversos; com o tratamento dos sinais e sintomas provocados pelo medicamento; com a administração de um antagonista específico, quando necessário, entre outros (Domeq, 1991).

3.2 FARMACOVIGILÂNCIA

A farmacovigilância se constitui numa estratégia essencial para a promoção do uso racional, monitorização e acompanhamento do desempenho dos medicamentos que já se encontram no mercado. As suas ações são realizadas de forma compartilhada pelas vigilâncias municipais, estaduais e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2011a).

A farmacovigilância, no Brasil, também conhecida como estudos fase IV, atua na pós-comercialização dos medicamentos após a concessão do registro pela ANVISA e lançamento do produto. Um dos seus objetivos é a detecção de eventos não previstos ou não observados até a fase III do estudo clínico dos medicamentos, anterior à sua comercialização. Para que um medicamento novo seja introduzido no mercado, os dados de eficácia e segurança são comumente baseados em ensaios pré-clínicos e clínicos. Esses ensaios clínicos são realizados em condições rigorosas, em que não há a participação de grupos vulneráveis (idosos, crianças e gestantes), são recrutadas pessoas que não fazem uso concomitante com outros medicamentos e são bastante restritos quanto ao número de pacientes e tempo de duração, diferentemente do que ocorre na prática clínica (Dainesi, 2005b; Freitas, 2007).

Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os produtos farmacêuticos podem produzir efeitos indesejáveis, maléficos e danosos. Essa dualidade, às vezes trágica, é significativa para a saúde pública e torna a farmacovigilância uma atividade indispensável à regulação sanitária em qualquer país. A farmacovigilância protege as populações de danos causados por produtos comercializados, por meio da identificação precoce do risco e intervenção oportuna (ANVISA, 2011a). A identificação precoce é importante, particularmente em hospitais, em que os sistemas de identificação de RAM e erros de medicação pouparão vidas e dinheiro (OMS, 2005a).

Atualmente, uma abordagem mais ampla está sendo aplicada em relação à segurança dos medicamentos. Ao invés de se focar exclusivamente na detecção, deve-se atender também para a prevenção dos eventos adversos e, além disso, as agências reguladoras devem se preocupar não somente com os eventos adversos, mas também zelar pela qualidade dos produtos. (Dainesi, 2005b).

3.2.1 Centro Colaborador de Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS

A Organização Mundial da Saúde criou o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, após o desastre da talidomida. Desde 1978 o programa é realizado pelo *The Uppsala Monitoring Centre* (UMC), localizado em Uppsalla, na Suécia, sendo assim o responsável pela gestão do Programa da OMS. O UMC é uma fundação independente e um centro de serviços internacionais e pesquisas científicas. Suas prioridades são a segurança dos pacientes e o uso seguro e eficaz dos medicamentos em todo o mundo. Tem como objetivo acumular e organizar os dados existentes em todo o mundo sobre reações adversas a medicamentos. Já são 100 o número de países membros desse Programa que se reuniram e estão empenhados em trabalhar em conjunto com a farmacovigilância para monitorar a segurança de medicamentos e vacinas (WHO, 2011b).

As atividades do UMC incluem (WHO, 2011b):

- Coordenar o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS;

- Coletar, avaliar e comunicar as informações dos países membros sobre os benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos;
- Colaborar com os países membros no desenvolvimento e na prática da farmacovigilância;
- Alertar as autoridades reguladoras dos países membros sobre potenciais problemas de segurança do medicamento através do processo de sinal da OMS.

O fluxo da informação inicia com o encaminhamento dos relatos de notificação espontânea aos Centros Nacionais de cada país. Esses Centros enviam os relatos de RAM para Uppsala por meio de formulários produzidos por um sistema computadorizado, em rede (Zanini, 2001).

O Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS já recebeu mais de 6 milhões de relatos de RAM que são adicionados ao banco de dados, VigiBase. Após o recebimento das notificações de RAM, o UMC analisa, processa e faz a triagem de todos os relatos; publica os eventos adversos previamente desconhecidos gerando sinais – um aviso comunicando aos países membros para informar de um possível risco de determinado medicamento; edita, atualiza e publica o Dicionário de Medicamentos da OMS; mantém e publica a Terminologia de Reações Adversas (WHO-ART); realiza pesquisas especiais no banco de dados a partir de solicitação; publica uma série de reportagens especiais; fornece assistência aos países membros do Programa no desenvolvimento de seus sistemas de farmacovigilância; executa cursos de treinamento em farmacovigilância; organiza a reunião anual dos países membros; publica artigos científicos e contribui para conferências internacionais (WHO, 2011b).

O Brasil foi admitido pela Organização Mundial da Saúde, em 3 de agosto 2001, como o 62º país a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo *The Uppsala Monitoring Centre*, centro colaborador da OMS. Assim, o Brasil passou a ser membro oficial do programa, sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA (Zanini, 2001; Dias, 2005).

3.2.2 Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

A criação da ANVISA foi instituída pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1.999, como uma autarquia sob regime especial – autarquia esta caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira – vinculada ao Ministério da Saúde, com sede no Distrito Federal e com atuação em todo território nacional. Dentre as diversas competências que foram atribuídas à Agência, podemos destacar a normatização, controle e fiscalização dos produtos e serviços de interesse para a saúde pública; concessão ou cancelamento do registro de produtos, da autorização de funcionamento ou autorização especial de funcionamento de empresas, bem como do certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação; e também tem como responsabilidade a implementação, coordenação e monitorização dos sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica. Além disso, a Agência deve efetuar o controle sanitário – mediante a realização de inspeções sanitárias e elaboração de normas – da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras (Lei nº 9.782/1999).

Sua missão é promover e proteger a saúde da população e intervir nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada com os municípios, estados e o Distrito Federal (ANVISA, 2011c).

Temas como medicamentos, insumos farmacêuticos, cosméticos, alimentos, saneantes, derivados do tabaco, agrotóxicos, controle de viajantes, produtos para saúde e serviços de saúde são regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

3.2.3 Métodos de Farmacovigilância

Os sistemas de relato de reações adversas a medicamentos possibilitam a detecção da incidência de reações raras, desconhecidas ou inesperadas e de casos graves, contribuindo para a prevenção de morbidade e, em alguns casos, de mortalidade,

isto é, melhorando a qualidade de vida da população e diminuindo custos com a saúde pública.

Dentre os métodos empregados em Farmacovigilância para a identificação de reações adversas, destacam-se a notificação espontânea, quando o sistema aguarda a notificação e a busca ativa de casos, quando o sistema parte em busca dos dados (Sevalho, 2003).

3.2.3.1 Sistemas de Notificação Voluntária de Reações Adversas Provocadas por Medicamentos

Este sistema pode ser definido como aquele em que o profissional da saúde, a instituição de saúde ou o próprio usuário tenha liberdade para comunicar a ocorrência de um acontecimento que suspeita ser uma reação adversa provocada por medicamento (Moraes, 2000).

O sistema de notificação espontânea constitui em um processo simples de obtenção de informações, sendo que para a notificação utiliza-se impresso próprio para o recebimento de dados mínimos sobre a reação adversa descrita e o medicamento suspeito, dados do notificador e do paciente e, se houver, dados sobre suspeita de desvio de qualidade do medicamento. O caráter confidencial dos dados do notificador e do paciente deve ser respeitado rigorosamente (Moraes, 2000).

Esse tipo de notificação apresenta como vantagens a possibilidade de cobertura de toda a população usuária de medicamentos, a possibilidade de obter os dados provenientes de profissionais da saúde e de pacientes, apresenta baixo custo e é de fácil aplicação, é um gerador de hipóteses de sinais, é um método que possibilita a análise pelo paciente, além de detectar reações de baixa frequência. Dentre as limitações, podemos considerar, especialmente, a ocorrência da subnotificação, acompanhada da boa qualidade dos relatos, da dificuldade para detectar reações retardadas e o desconhecimento do número de pacientes (ANVISA, 2010c).

Para a manutenção desse sistema é fundamental que haja um mecanismo de retroalimentação por parte das empresas farmacêuticas, isto é, que haja um retorno dos

resultados aos notificadores e, quando necessário, alerta sobre o uso dos medicamentos (Moraes, 2000; Mendes, 2008).

Como estabelecido pela RDC nº 4/2009, o detentor de registro de medicamento deve notificar ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) as suspeitas de reações adversas a medicamentos, bem como de desvios de qualidade – quaisquer alterações observadas na apresentação do medicamento como aspecto, cor, odor, sabor, número de comprimidos na embalagem, volume ou presença de corpo estranho ou mesmo falta de efeito. A população, em geral, também pode e deve notificar suas suspeitas.

O NOTIVISA é um sistema informatizado, constante no sítio eletrônico da ANVISA, que tem o intuito de receber as notificações de eventos adversos (EA) – entendido como qualquer efeito não desejado, em humanos, decorrente do uso de produtos sob vigilância sanitária – e as notificações de queixas técnicas (QT) – entendida como qualquer notificação de suspeita de alteração/irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, e que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva – relacionadas com os produtos sob vigilância sanitária. São considerados produtos sob vigilância sanitária os medicamentos; vacinas e imunoglobulinas; artigos médico-hospitalares; equipamentos médico-hospitalares; produtos para diagnóstico de uso *in vitro*; cosméticos, produtos de higiene pessoal ou perfume; uso de sangue ou componentes; saneantes e agrotóxicos. Podemos exemplificar as notificações de queixas técnicas que podem ser efetuadas no NOTIVISA, a saber: produtos (todos listados acima, exceto sangue e componentes) com suspeita de desvio da qualidade; produto com suspeita de estar sem registro; suspeita de produto falsificado; suspeita de empresa sem autorização de funcionamento (AFE). No âmbito do sistema NOTIVISA, é considerado evento adverso aquele que causou dano à saúde. Se, até o momento da notificação, o problema observado no produto ainda não tiver causado nenhum dano à saúde, este deve ser notificado como queixa técnica (ANVISA, 2011d).

O NOTIVISA pode ser utilizado por profissionais da saúde liberais ou por aqueles que trabalhem em uma instituição; basta que realizem o cadastro para que assim tenha o acesso ao sistema. Os cidadãos também podem notificar os eventos adversos, caso desejem enviar a comunicação diretamente para a ANVISA sem o intermédio de

um profissional da saúde. Nesse caso, essa comunicação é feita através do preenchimento eletrônico de formulário de notificação na página eletrônica da ANVISA. Terão acesso à notificação, o próprio notificador, as vigilâncias sanitárias municipais e estaduais e a ANVISA. Após o recebimento da notificação, os órgãos que integram o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) devem analisar a mesma de acordo com a gravidade e risco do EA ou QT (ANVISA, 2011d).

As informações recebidas pelo NOTIVISA através das notificações, conforme mencionado no site da ANVISA, servem para “subsidiar o SNVS para identificar reações adversas ou efeitos não desejados dos produtos; aperfeiçoar o conhecimento dos efeitos dos produtos e, quando indicado, alterar recomendações sobre seu uso e cuidados e regular os produtos comercializados no País, e de forma geral, promover ações de proteção à saúde pública” (ANVISA, 2011d).

Vale lembrar que, duas outras agências reguladoras reconhecidas internacionalmente e que monitoram muito bem as ações da farmacovigilância, são o *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, e a *European Medicines Agency* (EMA), da Europa. Elas, muitas vezes, adotam medidas regulatórias relacionadas à farmacovigilância que serão assumidas por outros países (DIAS, 2004).

3.2.3.2 Métodos através de Busca Ativa

A busca ativa de casos pode ser realizada em pacientes hospitalizados (ambulatoriais ou internados) selecionados através de critérios predefinidos, tais como: pacientes de alto risco para infecção hospitalar, com diagnósticos específicos, como por exemplo, diabetes, AIDS, leucemia, linfoma, granulocitopenia, entre outros; exames laboratoriais alterados; tempo de internação prolongado ou ainda aqueles em uso de medicamentos para tratar as RAM (antialérgicos, antiulcerosos, antidiarréicos, entre outros) (Pinheiro, 2007).

De acordo com a ANVISA, a vigilância ativa “é um método que busca determinar, precisamente, o número de suspeitas de reações adversas, por meio de um processo contínuo e pré-organizado. Um exemplo da vigilância ativa é a monitorização de pacientes tratados com um determinado medicamento, por meio de um programa de

gerenciamento de risco”. Nesse caso, seria o gerenciamento de risco de pacientes que utilizam os soros hiperimunes. Pacientes que fazem uso dos soros imunoprotetores podem responder a um simples formulário e dar permissão para um contato posterior (ANVISA, 2010c).

A busca ativa consiste na coleta de dados através de visitas às enfermarias, médicos, fisioterapeutas, nutricionistas, do acompanhamento dos pacientes e, se possível, revisão de prontuários.

É importante ressaltar que este método também pode ser realizado por clínicas médicas, por detentores de registro de medicamento (indústria farmacêutica) e por farmácias e drogarias. Devido à subnotificação de eventos adversos relacionados aos soros hiperimunes e à grande possibilidade de ocorrência de reações adversas durante o uso desse produto biológico, por ser de origem equina, conforme relatado anteriormente (item 1.4.1), os seus detentores de registro devem intensificar a vigilância através da busca ativa de relatos juntamente com os profissionais da saúde, assim como proceder a codificação e a avaliação da gravidade, da causalidade e da previsibilidade das suspeitas das reações adversas encontradas (RDC nº 4/2009).

3.2.4 Formulário Próprio da Farmacovigilância

O formulário de notificação de evento adverso a medicamento, com o intuito de efetuar estudos de farmacovigilância, é um instrumento simples, essencial e objetivo que deve contemplar informações básicas sobre a identificação do paciente, o uso do medicamento, a descrição da possível reação adversa apresentada e o desvio de qualidade identificado no medicamento. O nível de detalhamento de informações não deve comprometer a sua agilidade e objetividade (Mahmud, 2006).

4 SUBSÍDIOS BÁSICOS PARA IMPLANTAÇÃO DE UM SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE SOROS HIPERIMUNES

4.1 SOROS HIPERIMUNES

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, soros hiperimunes são “produtos biológicos terminados, que contém imunoglobulinas específicas, de origem heteróloga, purificadas, que quando inoculados, são capazes de neutralizar seus antígenos específicos” (ANVISA, 2011b).

Vale enfatizar que os soros hiperimunes são produzidos no Brasil por quatro laboratórios oficiais – Instituto Vital Brazil (RJ), Instituto Butantan (SP), Fundação Ezequiel Dias (MG) e o Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos (PR) – e que estas produções são exclusivamente para atender à demanda do Ministério da Saúde. Esse Ministério os fornece aos pólos de atendimento, que nada mais são do que uma rede de hospitais. Desta forma, entende-se que, somente instituições de saúde têm acesso a esses produtos de uso intra-hospitalar, sendo que apenas os profissionais da saúde do estabelecimento podem administrá-los.

4.2 OBJETIVOS DA IMPLANTAÇÃO DE UM SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA

A farmacovigilância preocupa-se com a descoberta, avaliação e prevenção dos eventos adversos. Lembrando que, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, são considerados eventos adversos: a suspeita de reações adversas a medicamentos; eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos; eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; interações medicamentosas; inefetividade terapêutica, total ou parcial; intoxicações relacionadas a medicamentos; uso abusivo de medicamentos e erros de medicação, potenciais e reais.

Os principais objetivos da farmacovigilância são (OMS, 2005b):

- Identificação precoce de reações adversas e interações desconhecidas até o momento;
- Identificação do aumento na frequência de reações adversas já descritas;
- Identificação de fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes às reações adversas;
- Identificação dos grupos populacionais mais susceptíveis às RAM;
- Estimativa de aspectos quantitativos da análise benefício/risco e disseminação de informações necessárias para aprimorar a prescrição dos soros hiperimunes;
- Redução das taxas de ocorrência de doenças ou mortes associadas ao uso dos soros hiperimunes, através da detecção precoce dos problemas de segurança relacionados aos medicamentos nos pacientes;
- Promover o uso racional e seguro dos medicamentos;
- Efetuar a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos soros hiperimunes no mercado;
- Educar e informar os profissionais da saúde;
- Comprometimento com a saúde pública.

4.3 COMO INICIAR UM SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE SOROS HIPERIMUNES

A área da farmacovigilância na organização farmacêutica pode começar a operar com a ajuda do Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC), somente no recebimento das notificações de eventos adversos dos soros hiperimunes; lembrando que é necessário efetuar treinamento na equipe do SAC para realizar tal atividade. Entretanto, o desenvolvimento de um sistema de farmacovigilância, na primeira fase, em que predominam dificuldades e incertezas até se tornar uma atividade estabelecida e efetiva, é um processo que requer tempo, visão, dedicação, conhecimento, continuidade, compromisso e ética. Deve-se lembrar que é necessário muito esforço, especialmente no que se refere à efetiva comunicação, antes que um número significativo de profissionais da saúde dos pólos de atendimento ou até mesmo os próprios colaboradores da instituição estejam contribuindo. É importante o apoio e colaboração de todos da

instituição, incluindo a alta direção, para a formalização das atividades de farmacovigilância. E é necessária uma coordenação, comunicação e boas relações públicas para o desenvolvimento coerente e eficiente da atividade da farmacovigilância (OMS, 2005b).

4.3.1 Requisitos Básicos para a Formação de um Sistema de Farmacovigilância

4.3.1.1 Instalação e Equipe

Primeiramente, para o estabelecimento do sistema, o detentor de registro do medicamento (soro hiperimune) deve possuir uma área apropriada para executar as ações inerentes à farmacovigilância. É necessário que nessa estrutura organizacional disponha das devidas acomodações, telefone, endereço eletrônico (e-mail), computador exclusivo para a atividade de farmacovigilância, com acesso a *Internet*, a artigos científicos de bases científicas reconhecidas e a publicações, e também tenha disponibilidade a fontes bibliográficas. Outros equipamentos úteis são impressora (ligada ao computador), aparelho de fax e fotocopadora. Além disso, a organização farmacêutica deve disponibilizar ao responsável pela farmacovigilância um telefone celular, que permita um contato, mesmo que emergencial, a qualquer momento.

De acordo com os incisos VII, VIII e XIII da Resolução RDC nº 4/2009, para que a atividade de farmacovigilância seja realizada com êxito é importante possuir um sistema para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos recebidas. Essas notificações devem ser arquivadas sistematicamente de forma a possibilitar sua rastreabilidade e acesso rápido às informações. Os arquivos físicos e os arquivos eletrônicos deverão ser mantidos sob responsabilidade da empresa por no mínimo 20 anos. Vale ressaltar, que a empresa deve implantar mecanismos para receber as notificações dos profissionais da saúde, instituições de saúde e usuários, sempre garantindo sua confidencialidade.

Outra atribuição do detentor de registro, de acordo com a Resolução supracitada, é designar um responsável pela farmacovigilância (RFV), sendo este um profissional de saúde de nível superior com capacidade técnica para responder sobre os produtos. Cabe ao detentor de registro atualizar seus dados de cadastro junto à

GFARM/NUVIG e para a Vigilância Sanitária de seu Estado, indicando o RFV e seu substituto (caso se aplique). É importante salientar que RFV deve possuir residência no Brasil (ANVISA, 2010a).

É fundamental que a organização farmacêutica promova também a capacitação dos membros do grupo.

4.3.1.2 Preparo dos Instrumentos

4.3.1.2.1 Formulário de Notificação

O formulário de notificação de suspeita de evento adverso a medicamento para os estudos de farmacovigilância devem apresentar informações básicas, tais como:

- a) identificação do paciente: nome ou iniciais para proteger a identidade do paciente, idade ou data de nascimento, sexo e peso. O número do prontuário e nome do hospital;
- b) medicamento suspeito: nome (nome do soro hiperimune administrado); dose; via de administração: informação se intravenosa, subcutânea ou intramuscular; tratamento: data da terapêutica (dia/mês/ano); número do lote do soro, fabricante e validade.
- c) outros medicamentos utilizados (até mesmo automedicação): nomes, doses, vias de administração, início e suspensão do uso, datas, excluídos aqueles utilizados para o tratamento da RAM.
- d) descrição do evento adverso: descrever o diagnóstico clínico, na sua ausência os sinais e sintomas (ex.: icterícia, náusea, tontura, choque anafilático). A data (dia/mês/ano) do início e fim da reação bem como a duração aproximada (em dias ou horas). Deve incluir dados laboratoriais relevantes.
- e) Fatores de risco (ex.: insuficiência renal, hipertensão, diabetes, cardiopatia, tabagismo, etilismo, exposição prévia ao medicamento suspeito e alergias).

f) identificação do notificador: nome, categoria profissional, nº de inscrição no Conselho Profissional, telefone e e-mail, informações essas que são completamente confidenciais e utilizadas somente para verificação de dados, conclusão e seguimento do caso.

O modelo de formulário de notificação de evento adverso a medicamento quando da utilização dos soros hiperimunes encontra-se no Apêndice A.

4.3.1.2.2 Divulgação e Atividades Educativas

Na implantação do sistema de farmacovigilância da indústria farmacêutica de soros hiperimunes é importante que seja realizado um trabalho prévio de sensibilização, a fim de divulgar para todos os profissionais da instituição e dos hospitais que utilizam os soros imunoprotetores, as atividades que serão desenvolvidas e para profissionais de saúde de que forma as notificações deverão ser preenchidas caso seja suspeita de evento adverso a medicamento. Nesse caso, é necessário realizar um treinamento junto com esses profissionais da saúde a fim de mostrar como deve ser o preenchimento dos formulários e encaminhamento para a organização farmacêutica (Mahmud, 2006). Assim, pode-se organizar reuniões nos hospitais, tendo como ponto de apoio as unidades de farmácias hospitalares, e na própria empresa para explicar os princípios e demandas da farmacovigilância e a importância da notificação voluntária. Faz-se necessário também produzir materiais de divulgação, como boletins, informativos ou folhetos explicativos contendo definições, objetivos e métodos do sistema de farmacovigilância para os profissionais da saúde e funcionários da empresa. A existência do programa pode ser divulgada também através da intranet, artigos publicados em boletins de entidades da área de saúde (Conselhos Regionais de Farmácia, Conselhos Regionais de Medicina, associações ou sindicatos de indústrias farmacêuticas), apresentação em congressos, visitas sistemáticas a hospitais e palestras acompanhadas de larga distribuição do material impresso (Coelho, 1999).

4.4 NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A SOROS HIPERIMUNES

O processo de notificação deve ser prático. Os formulários de notificação podem ser distribuídos para os pólos de atendimento, em intervalos regulares (por exemplo, quatro vezes por ano). Telefone, fax ou correio eletrônico também podem ser meios fáceis para efetuar a notificação (OMS, 2005b). Seria interessante a unificação de um formulário utilizado pelos quatro laboratórios públicos fabricantes dos soros hiperimunes, facilitando assim o trabalho dos profissionais da saúde desses pólos.

O NOTIVISA é outro serviço que pode ser utilizado, lembrando aos profissionais da saúde dos hospitais, no momento do treinamento e divulgação das atividades da farmacovigilância, que a notificação às empresas farmacêuticas é de suma importância para a identificação e avaliação dos possíveis eventos adversos detectados.

4.4.1 Quem notifica e o que notificar?

Devem ser aceitas as notificações provenientes de profissionais da saúde, instituições de saúde e até mesmo pacientes, que são pessoas leigas. Ao notificador deve ser enviada uma carta de agradecimento que pode ser acompanhada de informações referentes ao assunto, conforme a necessidade ou solicitação (Coêlho, 1999).

A indústria farmacêutica detentora do registro dos soros hiperimunes deve receber notificações de todas as reações adversas suspeitas, esperadas ou não, graves ou não. Quando da divulgação do sistema de farmacovigilância da indústria nos pólos de atendimento é importante mencionar que qualquer tipo de suspeita de reação adversa, de perda de eficácia ou de desvio da qualidade, especialmente quando há possibilidade de problemas de fabricação, é notificável, porque assim cria-se uma cultura de notificação nas instituições de saúde. Os profissionais da saúde precisam aprender como e para que notificar, e a equipe da indústria farmacêutica precisa ganhar experiência em avaliação, codificação e interpretação (OMS, 2005b).

Durante as reuniões nas instituições de saúde, deve-se enfatizar que toda a suspeita de reação adversa a medicamento deve ser notificada, em especial, quando se

tratar de reações graves – óbito, risco de morte, prolongamento da hospitalização e incapacidade persistente ou permanente e aquelas não descritas na bula do soro. E ainda mostrar claramente que não é necessário ter certeza de que o medicamento seja a causa da reação adversa, a relação temporal entre o uso do soro imunoprotetor e o aparecimento do evento clínico indesejável já é o suficiente para que se notifique.

De acordo com o artigo 6º da Resolução RDC nº 4/2009, somente as notificações de eventos adversos relatadas por profissionais da saúde aos detentores de registro de medicamentos – abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulado pela ANVISA – devem ser encaminhadas ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). As notificações relatadas por profissionais que não sejam da saúde e por usuários, apenas serão enviadas para o SNVS quando solicitadas e devem ser inseridas no Relatório Periódico de Farmacovigilância, mencionado posteriormente.

4.4.2 Ações para Estimular a Notificação (e Contornar a Subnotificação)

É necessário que a notificação dos eventos adversos seja estimulada continuamente, a fim de que se torne entre os profissionais da saúde uma rotina aceita e compreendida. Dentre os aspectos que podem estimular a notificação estão: o acesso fácil a notificação; a comunicação do recebimento de notificações de eventos adversos por meio de carta, e-mail ou ligação telefônica; fornecimento de *feedback* aos notificadores na forma de boletins de reações adversas a medicamentos ou boletins informativos; colaboração com associações profissionais; integração da farmacovigilância da indústria farmacêutica com as farmácias hospitalares e fornecimento de informações de alta qualidade aos profissionais da saúde (OMS, 2005b).

4.4.3 Subnotificação

É sabido que não é usual a realização da notificação espontânea (ou voluntária) dos eventos adversos relacionados aos soros hiperimunes por profissionais

da saúde dos hospitais ou pelos próprios usuários no Brasil e, portanto, não temos o amplo conhecimento de tais eventos.

A subnotificação pode retardar a identificação de sinais e causar a subestimação do tamanho de um possível problema. É relevante lembrar que na identificação de sinais, a quantidade das notificações de casos é importante, mas a qualidade desses dados também deve ser levada em consideração (OMS, 2005b).

A subnotificação ocorre por diversos motivos. Muitas vezes, os profissionais da saúde temem que o reconhecimento de reações adversas possa refletir de forma negativa na sua competência ou, até mesmo, colocá-los sob risco de sofrer processo legal. Alguns relutam em notificar reações adversas devido a dúvidas quanto à relação causal entre o uso do medicamento e o aparecimento dessas reações. Outro aspecto seria que a maioria dos hospitais não se encontra preparado para notificar eventos adversos e queixas técnicas dos antivenenos. Muitos acreditam também que o medicamento é seguro, já que possui registro na ANVISA e está sendo comercializado no país. E outros ainda têm o sentimento de culpa por terem sido responsáveis pela prescrição ou preparo do medicamento que causou a RAM e alguns tem falta de interesse e/ou tempo e desconhecimento de como realizar a notificação (OMS, 2005b, Santos, 2005).

Um estudo revelou que a maioria (50-71,4%) do total de enfermeiros de UTI da pesquisa percebe a existência de subnotificação de eventos adversos nas suas unidades de trabalho. Esses profissionais da saúde indicaram 115 motivos para esse comportamento, a saber, os mais relevantes: sobrecarga de trabalho (29-25,2%), esquecimento (26-22,6%) e não valorização dos eventos adversos (23-20,0%) seguido pelos sentimentos de medo (18-15,7%), vergonha (13-11,3%) e outros (6-5,2%) (Claro, 2011).

A subnotificação retarda, por tempo considerável, a identificação do perfil de segurança dos produtos farmacêuticos.

A clareza de critérios para notificar os eventos adversos dos soros hiperimunes, a adoção de procedimentos simples e boa prática motivacional são aspectos poderosos para abordar o problema da subnotificação (OMS, 2005b).

Diante da falta de dados e informações de eventos adversos dos soros hiperimunes em decorrência, principalmente, da baixa ocorrência da vigilância passiva, é necessário que os laboratórios oficiais produtores de tais medicamentos iniciem a

implantação da vigilância ativa. Vigilância essa, que pode ter como ponto de partida fontes de informação de seus funcionários e através de canais de comunicação com o usuário (por exemplo: SAC e *webpage* da instituição farmacêutica). Outra fonte de informação extremamente importante é a dos pólos de atendimento. Uma proposta para aquisição de informações sobre os eventos adversos é que os quatro fabricantes dos antivenenos juntos realizem parcerias com esses pólos de atendimento e administrem palestras para mostrar aos profissionais da saúde o que é farmacovigilância e como proceder as notificações no caso de surgimento dos eventos adversos.

4.4.4 Avaliação das Notificações

As notificações recebidas ou coletadas deverão ser examinadas para verificar a necessidade da complementação das informações e controle de qualidade (fonte de informação, clareza, campos não preenchidos, qualidade do diagnóstico, acompanhamento), sendo em seguida numeradas e codificadas. A padronização desta análise envolve classificações posteriores, tais como a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) para os medicamentos, a classificação WHO-ART (*World Health Organization - Adverse Reaction Terminology*) para as reações adversas, e para as doenças, a Classificação Internacional de Doenças (CID). A análise dos casos deve sempre ser acompanhada de revisão bibliográfica, com busca de informações em bases de dados, tais como *Medline*, *Micromedex* dentre outros, e na *Internet* (Pinheiro, 2007).

O sistema de Classificação Química Anatômica Terapêutica (ATC) foi desenvolvido pela OMS devido à necessidade de adotar um sistema internacional padrão de classificação para estudos de utilização de medicamentos. Os fármacos são divididos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou o sistema no qual atuam e de acordo com as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (WHO, 2011e).

Já a Terminologia de Reações Adversas (WHO-ART) é um dicionário criado para servir como uma base para a codificação racional dos termos de reações adversas. O sistema é mantido pelo *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), Centro Colaborador da

OMS. Esta é uma terminologia altamente refinada para codificar a informação clínica em relação à terapia medicamentosa, sendo utilizada pelos países membros do programa da OMS e por companhias farmacêuticas e organizações de pesquisa clínica de todo o mundo (WHO, 2011c).

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, também conhecida como Classificação Internacional de Doenças (CID), é uma lista revista periodicamente e publicada pela Organização Mundial da Saúde e, atualmente, encontra-se na sua décima edição (CID-10). Ela visa padronizar a codificação de doenças e outros problemas relacionados à saúde. A CID fornece códigos relativos à classificação de doenças e de uma grande variedade de sinais, sintomas, aspectos anormais, queixas, circunstâncias sociais e causas externas para ferimentos ou doenças. A cada estado de saúde é atribuída uma categoria única à qual corresponde um código, que contém até 6 caracteres. É usada também para estatísticas nacionais de morbidade e mortalidade pelos países membros da OMS (WHO, 2011d; Medicina Net, 2011).

A avaliação de notificações de suspeitas de reações adversas necessita de conhecimentos combinados, provenientes da clínica médica, farmacologia e toxicologia e epidemiologia. Esses conhecimentos podem ser desenvolvidos com o treinamento da equipe e, se houver necessidade, com a colaboração de consultores especializados (OMS, 2005b).

4.4.4.1 Avaliação da Causalidade

Para avaliação de causalidade pode-se aplicar o Algoritmo de Naranjo, a fim de buscar a relação causal entre o medicamento, no caso o soro hiperimune, e o aparecimento da reação adversa, que é um fator crítico na análise dos casos de suspeita de RAM. Como já mencionado anteriormente, esse algoritmo é composto por dez perguntas, cujas respostas são do tipo sim, não ou não sabe, sendo que para cada questão são atribuídos pontos parciais, cujo somatório, no final, permite classificar as RAM em quatro categorias, que são: definida, provável, possível e duvidosa.

A utilização deste Algoritmo é devido à sua simplicidade e de mais fácil manejo, contrapondo a classificação da OMS, por exemplo, que necessita de uma equipe mais qualificada para a avaliação da causalidade.

4.4.4.2 Análise da Gravidade

Para avaliar a gravidade das reações adversas, pode-se utilizar a seguinte classificação, modificada a partir de Coêlho et al, 1999. Considera-se *Leve* uma reação de pequena importância e de curta duração e que pode não requerer tratamento, por exemplo: diarreia leve, náusea, cefaleia leve, erupções eritematosas, urticária, etc; na categoria *Moderada*, classifica-se a reação que pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico, por exemplo: injúria hepática, convulsões, etc; considera-se *Grave*, a reação que ameaça diretamente a vida do paciente e pode causar sequelas permanentes, como exemplo o choque anafilático e *Fatal*, a reação que resulta em óbito.

Ou ainda, pode-se utilizar os critérios utilizados pela OMS que é mais fácil e claro, classificando a gravidade em reação adversa grave ou reação adversa não-grave. Compreendendo a reação adversa grave as seguintes situações: óbito, ameaça à vida, hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita, efeito clinicamente significativo. E a reação adversa não-grave é considerada qualquer outra reação que não esteja incluída nos critérios da reação adversa grave.

4.4.4.3 Avaliação da Previsibilidade

Na análise da previsibilidade, que corresponde à possibilidade de ocorrência de suspeita de reação adversa, a RAM pode ser esperada/descrita (previsível) ou não (imprevisível), de acordo com as informações constantes na bula ou na literatura. Alguns autores a denominam como expectativa.

É importante lembrar, que nesse estágio deve-se realizar uma ampla pesquisa bibliográfica, a fim de buscar consistentemente se já foi diagnosticada determinada

reação adversa ao soro hiperimune em alguma localidade do Brasil ou até mesmo em qualquer parte do mundo e avaliá-la sistematicamente.

De acordo com a consistência da hipótese de causalidade, da gravidade da reação observada, do volume de notificações e do número potencial de pessoas afetadas, são tomadas decisões pelas autoridades sanitárias junto aos laboratórios oficiais envolvidos na produção do soro hiperimune quanto à utilização e distribuição do medicamento pelo Ministério da Saúde, tomando as medidas cabíveis e ampla informação aos profissionais da saúde (Pinheiro, 2007).

4.4.5 Processamento de Dados

Nos estágios iniciais, as notificações de suspeitas de evento adverso podem ser tratadas manualmente. À medida que as notificações aumentam, é aconselhável a utilização de um sistema informatizado que possibilite o processamento e recuperação das notificações, de acordo com soros imunoprotetores e os eventos adversos suspeitos (OMS, 2005b).

Os dados devem ser armazenados em computador através de um sistema hierárquico que permita guardar o número de registro da notificação, sexo e idade do paciente, hospital de origem, profissão do notificador, código CID para as doenças, medicamento suspeito (nome do soro hiperimune), código ATC para o medicamento, reação(ões) adversa(s), código da reação adversa (WHO-ART ou MedDRA), causalidade e gravidade, o que permite uma busca rápida e cruzamento de informações.

4.4.6 Uso dos Dados

Como um dos principais objetivos da farmacovigilância, os dados coletados podem ser usados para a identificação precoce de sinais em relação a possíveis eventos adversos. Todavia, sinais precoces podem não ser conclusivos e não demandar ações regulatórias, necessitando de estudos adicionais. No caso dos soros hiperimunes, um

sinal pode ser fortalecido com a combinação de notificações dos outros laboratórios oficiais. Portanto, a colaboração dos fabricantes dos soros imunoprotetores é muito importante (OMS, 2005b).

De acordo com o Glossário da Resolução RDC nº 4/2009, sinal de segurança é uma “informação sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta anteriormente. Normalmente, é necessária a existência de mais de uma notificação para que seja gerado um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode ser gerado um sinal com apenas uma única notificação. Também pode ser incluída como sinal uma reação adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência”.

Para a disseminação de informações importantes para os profissionais da saúde, um boletim sobre as reações adversas dos soros hiperimunes e outras informações interessantes a respeito deste tipo de medicamento pode ser muito útil e um estímulo para ocorrer as notificações por parte desses profissionais. Em casos de urgência, uma carta enviada diretamente a todos os farmacêuticos, médicos e enfermeiros dos pólos de atendimento é de grande importância para alertar as categorias. Normalmente, tais ações são realizadas em colaboração com a autoridade regulatória e a indústria farmacêutica (OMS, 2005b). É importante lembrar que a partir do real conhecimento, as reações adversas e as interações medicamentosas dos soros hiperimunes devem ser incluídas nas bulas e estas inclusões devem ser notificadas a ANVISA.

4.4.7 Fluxo de Notificações de Eventos Adversos e Respostas

Um fluxograma proposto desde o recebimento da notificação do evento adverso a soro hiperimune pelo SAC da empresa farmacêutica até o encaminhamento ao NOTIVISA desta notificação e à ANVISA do Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF), encontra-se na Figura 3.

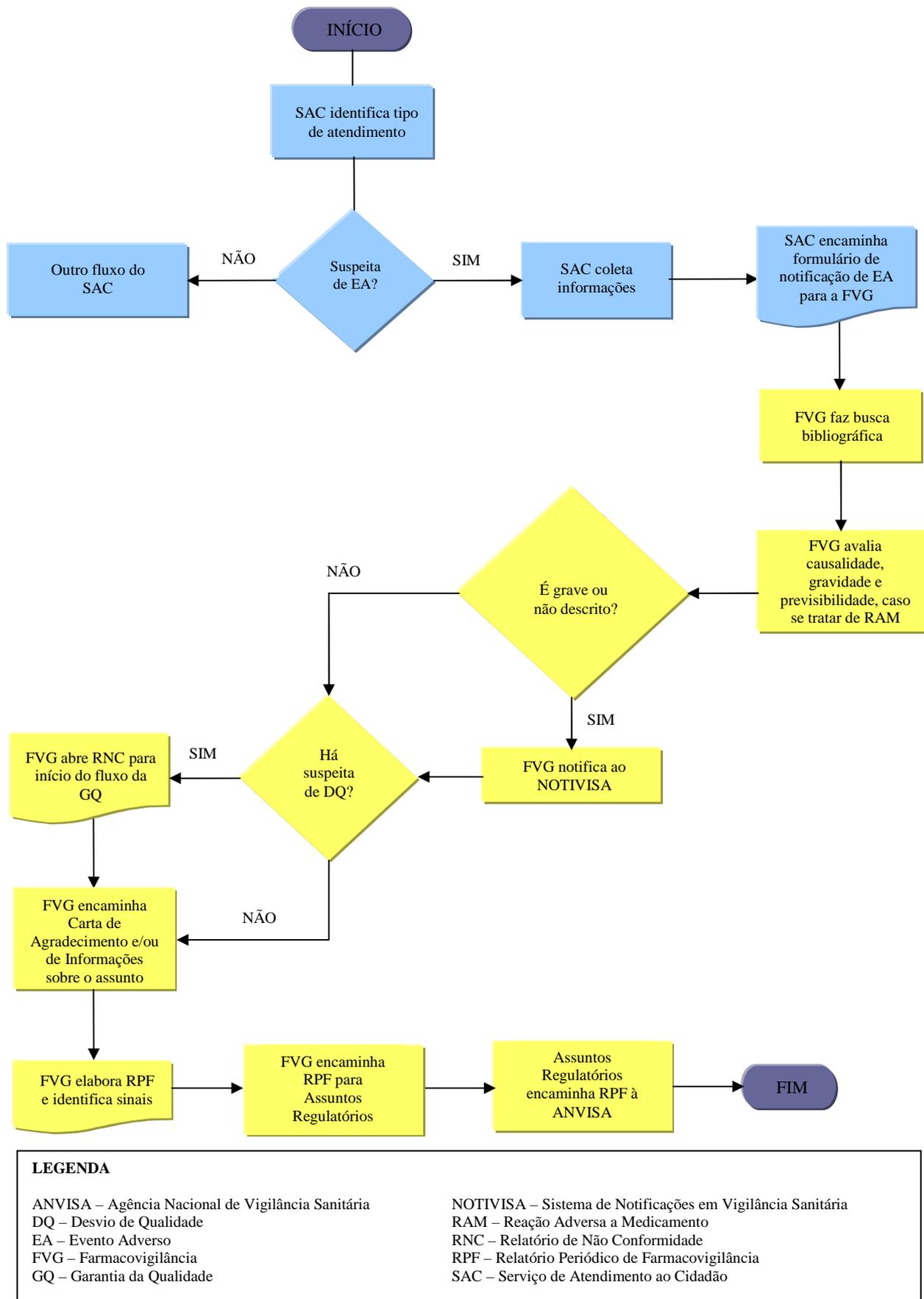


Figura 3 – Fluxo de notificações de eventos adversos.

Fonte: Carvalho, 2010 e Santos, 2010

4.5 DOCUMENTAÇÃO

Com a publicação da Resolução RDC nº 4/2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, e da Instrução Normativa nº 14/2009, que aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4/2009, os detentores de registro de medicamentos (DRM) passam a ter diversas obrigações. Entende-se como detentor de registro quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulado pela ANVISA.

Juntamente com a implantação do sistema de farmacovigilância na empresa farmacêutica, vários documentos devem ser desenvolvidos, sendo estes indicados nos guias, a saber:

- Elaborar Documento de Descrição do Sistema de Farmacovigilância (DDSF), documento este que é orientado nos itens 1.3 e 2.1.3 do Guia de Farmacovigilância - Anexo I, que trata sobre as Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF);
- Elaborar um Plano de Contingência para imprevistos relacionados à pessoal, falha em *software* ou *hardware* relativo aos bancos de dados (item previsto no Guia de BPIF 1.3.2);
- Elaborar manual de procedimento que contemple todas as ações desenvolvidas pela farmacovigilância da empresa (esse documento deve ser assinado por um responsável pela área de farmacovigilância);
- Manter procedimento que viabilize a identificação de sinais de segurança relacionados com os soros hiperimunes;
- Implementar Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (Guia de Farmacovigilância - Anexo III);
- Produzir Relatórios Periódicos de Farmacovigilância dos soros hiperimunes (Guia de Farmacovigilância - Anexo II);
- A empresa deve possuir Procedimento Operacional Padrão para condução de sua autoinspeção em relação às ações de farmacovigilância. Os DRM devem realizar essa autoinspeção, no mínimo uma vez por ano, mantendo em seu poder o registro com a descrição das ações corretivas necessárias.

Como previsto na RDC nº 4/2009, quando houver necessidade de avaliação do cumprimento desta Resolução, os DRM poderão ser submetidos à inspeção em farmacovigilância pela ANVISA. Essa inspeção tem como objetivo a avaliação dos sistemas de farmacovigilância das empresas farmacêuticas e são baseadas em análise documental, entrevistas, visita presencial institucional, revisão de base de dados e avaliação do cumprimento das exigências legais. A inspeção pode ser executada de forma programada ou esporádica.

As Boas Práticas em Farmacovigilância são destinadas a garantir (ANVISA, 2010a):

- Veracidade dos dados coletados visando avaliação de riscos associados aos medicamentos;
- Confidencialidade sobre a identidade das pessoas, produtos e instituições sob processo de vigilância sanitária;
- Uso de critérios uniformes para que os DRM e autoridades sanitárias possam avaliar as notificações e promover uma melhor perspectiva de identificação de sinais de segurança.

5 CONCLUSÃO

O objetivo deste trabalho foi reunir as principais informações relacionadas ao processo de implantação de um sistema de farmacovigilância em uma organização farmacêutica fabricante de soros hiperimunes, de forma a servir como suporte e auxílio para profissionais responsáveis por este trabalho na empresa e como norteador para as equipes que tenham pouca experiência e estão empenhadas a implantar o sistema.

Como exigência regulatória, conforme as Resoluções RDC nº 4/2009 e nº 14/2009, os detentores de registro de medicamentos devem ter o seu sistema de farmacovigilância implantados até fevereiro/2010 com a possibilidade de serem submetidos, a qualquer momento, à inspeção em farmacovigilância pelo SNVS.

Constatou-se que poucos trabalhos descrevem a frequência dos eventos adversos aos soros hiperimunes e que a notificação espontânea não é realizada por profissionais da saúde e usuários. Como verificado, a notificação espontânea tem suas vantagens e desvantagens. Dentre os benefícios desse sistema podemos destacar o baixo custo e fácil aplicação, a abrangência do grupo populacional usuário dos soros hiperimunes, a detecção de reações de baixa frequência, além de ser um gerador de hipóteses de sinais. Como inconvenientes podemos considerar, particularmente, a ocorrência de subnotificação e o desconhecimento do número de pacientes expostos ao soro hiperimune. Dessa forma, entendemos que a vigilância ativa deva ser implantada para obter dados e melhorar o conhecimento sobre os eventos adversos dos soros heterólogos, além de ser indispensável para implementação de medidas preventivas. Uma proposta interessante aliando-se a vigilância ativa seria a intercambialidade de informações dos eventos adversos entre os laboratórios oficiais produtores dos soros hiperimunes.

É essencial a farmacovigilância relacionada aos soros hiperimunes, devido a pouca quantidade de informações de RAM, bem como pelo seu uso significativo na população brasileira. É importante que os laboratórios públicos produtores desses soros comecem a resgatar esses dados, contribuindo para a melhoria da saúde pública, através da detecção precoce das reações adversas, mensuração de seus riscos e identificação dos grupos populacionais mais susceptíveis às reações, e diminuindo custos assistenciais.

Conforme as Resoluções RDC nº 2/2010 e nº 20/2012, as unidades de saúde possuem também a obrigatoriedade na implantação de um plano de gerenciamento de tecnologias em saúde que visa à segurança do paciente, à redução de eventos adversos relacionados aos mesmos e à melhoria da qualidade dos produtos e dos serviços prestados, o que gera o comprometimento de toda a cadeia farmacêutica trabalhando junta com o propósito de diminuir riscos para a população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A. M.; LOTUFO NETO, F. Diretrizes metodológicas para investigar estados alterados de consciência e experiências anômalas. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 30, n. 1, p. 21-28, 2003.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia>>. Acesso em: 31 mar. 2011a.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Glossário – Produtos Biológicos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos?cat=Produtos+Biologicos&cat1=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Category%2FProdutos+Biologicos%2Fb4dada004f6be716af6bbfc894994279%2FPUBLISHED&con=com.ibm.workplace.wcm.api.WCM_Content%2FGlossario%2Fb8c45600407424de9e87fe42f89e3ba5%2FPUBLISHED&showForm=no&siteArea=Medicamentos&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Publicacao+Medicamentos/Glossario>. Acesso em 10 mar. 2011b.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Farmacovigilância, Anexo I – Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF). Brasília, DF, ago 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia>>. Acesso em: 23 ago. 2010a.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Farmacovigilância, Anexo II – Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF). Brasília, DF, ago 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia>>. Acesso em: 23 ago. 2010b.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Farmacovigilância, Anexo III – Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR). Brasília, DF, ago 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia>>. Acesso em: 23 ago. 2010c.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Farmacovigilância, Anexo IV – Glossário da Resolução RDC N° 4/2009. Brasília, DF, ago 2009. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia>>. Acesso em: 23 ago. 2010d.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Missão da Agência. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/agencia!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_1wkA48Kowg8gY4gKOBvp9Hfm6qfkF2dpqjo6IiAJYj_8M!/dl3/d3/L2dJQSEvUUt3QS9ZQnZ3LzZfQ0dBSDQ3TDAwMDZCQzBJRzVONjVRTzBHSDE!/?WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Agencia>. Acesso em: 30 maio 2011c.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTIVISA - Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_1wkA48Kowg8gY4gKOBvp9Hfm6qfkF2dpqjo6IiAJYj_8M!/dl3/d3/L0IDU0IKSWdra0EhIS9JTIJBQUlpQ2dBek15cUEhL1ICS1AxTkMxTktfMjd3ISEvN19DR0FINDdMMDAwNkJDMEIHNU42NVFPMDg3NQ!!/?WCM_PORTLET=PC_7_CGAH47L0006BC0IG5N65QO0875_WCM&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/anvisa/setor+regulado/publicacao+setor+regulado/notificacao>. Acesso em: 14 maio 2011d.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de notificação de suspeita de reação adversa a medicamento ou de desvio da qualidade de medicamento. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/index_prof.htm>. Acesso em: 02 jun 2011.

ARNS, P. A.; WEDLUND, P. J.; BRANCH, R. A. Ajuste de medicações na insuficiência hepática. In: CHERNOW, B. *Farmacologia em terapia intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter, 1993. p. 67-95.

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

BARROSO, C. M. Q. et al. Análise de reações adversas de uma combinação fixa de enalapril e anlodipino utilizada no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 60, n. 11, nov. 2003.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 19 dez. 1973, Seção 1, p. 13049.

BRASIL. Congresso Nacional. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 24 set. 1976, Seção 1, p. 12647.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Vigilância em Saúde. *Coleção de Progestores – Para entender a gestão do SUS*, vol 6, tomo 2. 1 ed. Brasília: CONASS, 2007. p. 40.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 10 nov. 1998, Seção 1, p. 18.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 696, de 07 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. *Diário Oficial da União* Brasília, DF, 08 maio 2001, Seção 1, p. 14.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 11 fev. 2009, Seção 1, p. 42.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009. Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10/02/2009. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 28 out. 2009, Seção 1, p. 45.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 2, de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 26 jan. 2010, Seção 1, p. 79.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 20, de 26 de março de 2012. Altera a Resolução RDC nº 02, de 25 de janeiro de 2010, que dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 27 mar. 2012, Seção 1, p. 96.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação*. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. p. 131-147.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Normas técnicas de profilaxia da raiva humana*. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a. p. 31-37. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/normas_tec_profilaxia_da_raiva_hum.pdf. Acesso em: 05 jul. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações – SI-PNI. DATASUS – Departamento de Informática do SUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?pni/cnv/DPniuf.def>. Acesso em: 31 ago. 2011b.

BRASIL. Presidência da República. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Seção 1, p. 1.

BUCARETCHI, F. et al. Envenenamento ofídico em crianças: frequência de reações precoces ao antiveneno em pacientes que receberam pré-tratamento com antagonistas H1 e H2 da histamina e hidrocortisona. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 36, n. 5, p. 451-457, set./out. 1994.

CAPELLÁ, D.; LAPORTE, J. R. Mecanismos de produção e diagnóstico clínico dos efeitos indesejáveis produzidos por medicamentos. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. *Epidemiologia do Medicamento*. São Paulo-Rio de Janeiro: Hucitec-Abrasco, 1989. p. 115-124.

CARMO, T. A. Medicamentos e Gravidez. *Saúde em Revista*, Piracicaba, v. 5, n. 10, p. 55-61, 2003.

CARVALHO, J. P. Farmacovigilância: A experiência de Farmanguinhos. In: Encontro de Farmacovigilância com Laboratórios Farmacêuticos Oficiais, 2010, Rio de Janeiro.

CZERESNIA, D.; ALBUQUERQUE, M. F. M. Modelos de inferência causal: análise crítica da utilização da estatística na epidemiologia. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 29, n. 5, out. 1995.

CIOMS. Council for International Organizations of Medical Sciences. Reporting Adverse Drug Reactions. Definition of terms and criteria for their use, 1999.

CIOMS. Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS Form I. Suspect adverse reaction report form. Disponível em: <http://www.cioms.ch/form/frame_form.htm>. Acesso em: 28 maio 2011.

CLARO, C. M. et al. Eventos adversos em Unidade de Terapia Intensiva: percepção dos enfermeiros sobre a cultura não punitiva. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, São Paulo, v. 45, n. 1, mar. 2011.

COÊLHO, H. L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, out./dez. 1998.

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

CONTI, L. M. Z. Reações adversas a medicamentos. *A Folha Médica*, v. 78, n. 3, p. 29-33, 1979.

CUSACK, B. J.; NIELSON, C. P.; VESTAL, R. E. Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. In: SPEIGHT, T. M.; HOLFORD, N. H. G. *Avery's Drug Treatment*. 4th ed. Barcelona: Adis International, 1997. p. 173-224.

CUSACK, B. J. Pharmacokinetics in older persons. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, v. 2, n. 4, p. 274-302, 2004.

DAINESI, S. Como colaborar na implantação da farmacovigilância em nosso país? *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 51, n. 4, jul./ago. 2005a.

DAINESI, S. M. Farmacovigilância: cada vez mais, um dever de todos. *Clinics*, São Paulo, v. 60, n. 4, p. 267-270, ago. 2005b.

DAVIES, D. M. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 1991. 879 p.

DIAS, M. F. A Agência Nacional de Vigilância e o Sistema Nacional de Farmacovigilância. *Boletim Epidemiológico Paulista*, São Paulo, ano 2, n. 16, abr. 2005. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa16_msfarmaco.htm>. Acesso em: 25 jan. 2011.

DIAS, M. F. Farmacovigilância: um elo entre governo, indústria farmacêutica e cidadão. *Revista Fármacos e Medicamentos*, São Paulo, edição 31, ano V, p. 48-52, 2004.

DOMEQ, C. et al. Curso latino-americano de farmácia clínica. Universidade de Chile. Faculdade de Ciências Químicas e Farmacêuticas. 3ª Ed., p. 152-168, 1991.

EDWARDS, I. R. Pharmacological basis of adverse drug reactions. In: SPEIGHT, T. M.; HOLFORD, N. H. G. *Avery's Drug Treatment*. 4nd ed. Barcelona: Adis International, 1997. p. 261-300.

FONSECA, J. G. M.; LIMA, A. C. M. Uso abusivo de medicamentos. In: ROCHA, M. O. C.; PEDROSO, E. R. P.; FONSECA, J. G. M.; SILVA, O. A. *Terapêutica clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 113-129.

FONTELES, M. M. F. et al. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análises de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. *Revista de Psiquiatria Clínica*, São Paulo, v. 36, n. 4, 2009.

FREITAS, M. S. T.; ROMANO-LIEBER, N. S. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, jan. 2007.

FUNASA. Fundação Nacional de Saúde. *Parte IV – Procedimentos para Administração de Soros*. p. 201-230. ago 2001a. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/procedimentos_soros.pdf>. Acesso em: 12 maio 2011.

FUNASA. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos*. 2. ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001b. 120 p.

FUNASA. Fundação Nacional de Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Ficha de Notificação dos Eventos Adversos Pós-Vacinais. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Vigilância dos eventos adversos pós-vacinais: cartilha para trabalhadores de sala de vacinação*. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. p. 30, Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_eadv_nivel_medio1.pdf>. Acesso em: 02 jun 2011.

GUEDES, M. L. F. *Histórico da Vigilância Sanitária*. Curitiba: Escola de Saúde Pública do Paraná. Monografia do Curso de Especialização em Vigilância Sanitária, 1990.

HÄMMERLEIN, A.; DERENDORF, H.; LOWENTHAL, D. T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly – clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 35, n. 1, p. 49-64, 1998.

HANLON, J. T.; SCHMADER, K. E. Age-related changes in pharmacokinetics. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, Editorial Comment, v. 2, n. 4, 2004.

HILL, A. B. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 58, n. 5, p. 295-300, 1965.

HONIG, P. K.; CANTILENA, L. R. Polypharmacy. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 26, n. 2, p. 85-90, 1994.

HONIG, P. K.; GILLESPIE, B. K. Clinical significance of pharmacokinetic drug interactions with over-the-counter (OTC) drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 35, n. 3, p. 167-171, 1998.

HURWITZ, N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *British Medical Journal*, v. 1, p. 531-540, 1969.

ICH - topic E2A. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Disponível em: <<http://www.ich.org>>. Acesso em: 10 jul. 2011a.

ICH - topic E2B, CPMP/ICH/287/95. Clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports. Disponível em: <<http://www.ich.org>>. Acesso em: 10 jul 2011b.

ICH - topic M1, CPMP/ICH/284/95. Standardization of medical terminology for regulatory proposes. Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities. Disponível em: <<http://www.ich.org>>. Acesso em: 10 jul 2011c.

INSTITUTO BUTANTAN. Vacinas e Soros. Disponível em: <<http://www.guiabutanta.com/butantan/vacinas.htm>>. Acesso em: 21 jan. 2011.

INSTITUTO VITAL BRAZIL. Produtos. Disponível em: <<http://www.ivb.rj.gov.br/produtos.html>>. Acesso em: 25 jan. 2011.

KALANT, H.; ORREGO, H. Drogas, álcool e fígado. In: KALANT, H.; ROSCHLAU, W. H. E. *Princípios de farmacologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 507-515.

KARCH, F. E.; LASAGNA, L. Adverse drug reactions. A critical review. *The Journal of the American Medical Association*, v. 234, n. 12, p. 1236-1241, 1975.

KARCH, F. E.; LASAGNA, L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 21, n. 3, p. 247-254, mar. 1977.

KIDON, M. I.; SEE, Y. Adverse drug reactions in singaporean children. *Singapore Medical Journal*, v. 45, p. 574-577, 2004.

LEE, P. R.; HERZSTEIN, J. International drug regulation. *Annual Review of Public Health*, v. 7, p. 217-235, 1986.

LOEBSTEIN, R.; LALKIN, A.; KOREN, G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 33, n. 5, p. 328-343, 1997.

LOUZADA Jr, P; OLIVEIRA, F. R.; SARTI, W. Anafilaxia e reações anafilactóides. *Medicina, Ribeirão Preto*, v. 36, p. 399-403, abr./dec. 2003. Disponível em: <<http://www.fmrp.usp.br/revista/2003/36n2e4/29anafilaxia.pdf>>. Acesso em: 09 maio 2011.

MAHER, J. F. Alterações farmacocinéticas na insuficiência renal e na diálise. In: CHERNOW, B. *Farmacologia em terapia intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter, 1993. p. 29-50.

MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. *Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. cap. 7, p. 125-146.

MAHMUD, S. D. P. et al. Assistência Farmacêutica: ações de apoio à qualidade assistencial. *Revista Infarma*. v. 18, n. 7/8, p. 24-28, 2006.

MANN, R. Harmonization of Reporting and Terminologies of Adverse Drug Reactions. In: Drug Surveillance: International cooperation. Past, present and future. Proceedings of the XXVIIth CIOMS Conference. Geneva, Switzerland, 1993.

MARCELLINO, K. KELLY, W. N. Potential risks and prevention, part, 3: drug-induced threats to life. *American Journal Health-System Pharmacy*, v. 58, p. 1399-1405, 2001.

MARCELINO, J. R. Produção de soros no Instituto Butantan. *Revista de Divulgação Científica do Conselho Regional de Biologia – 1ª Região (SP, MT, MS) – BioBrasília*. ano II, n. 02, 2011. Disponível em: <<http://189.14.104.53/cms/administrador/estrutura/pdfManager/originals/BioBrasilia%202%20PDF%20web.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2011.

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

Medicina Net. CID 10. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/cid10.htm>>. Acesso em: 31 maio 2011.

MENDES, M. C. P. et al. História da Farmacovigilância no Brasil. *Revista Brasileira de Farmácia*, Rio de Janeiro, v.89, n. 3, p. 246-251, 2008.

MERLE, L.; LAROCHE, M. L.; DANTOINE, T.; CHARMES, J. P. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging*, v. 22, n. 5, p. 375-392, 2005.

MOORE, M. et al. Communication in Pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* v. 3, p. 151-155, 1994.

MORAES, D. S. C.; ZANLUCHI, S. L. Aplicação da farmacovigilância na farmácia hospitalar. *Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, v. 20/21, n. 2, p. 3-9, jun. 1999/2000.

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

NARANJO, C. A.; BUSTO, U. Reações adversas às drogas. In: KALANT, H.; ROSCHLAU, W. H. E. *Princípios de farmacologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 537-542.

NISHIYAMA, P. et al. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. *Acta Scientiarum*, Maringá, v.24, n. 3, p. 749-755, 2002.

Notícias da ANVISA. *Anvisa 10 anos: de olho nos medicamentos que estão no mercado*, Brasília, DF, 19 mar. 2009a. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/190309_3.htm>. Acesso em: 06 jan. 2011.

Notícias da ANVISA. *Resolução obriga farmacovigilância em laboratórios*, Brasília, DF, 16 fev. 2009b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca!/ut/p/c5/jZDJboNADIafhQeIqxqFhKEcyLMMSlhTCckEQAkUQoCVqRzx9QOo1qPbJ-vXZ8odStHsf_zR1_miGPu9QjFKcWT41dABecoN3BYxDcKaSRVxtv1_yBGfwomRYaaLL9CDay4yPBAXdcLDguwDuH_0y5_9ze2P7Nm2itO6GYvKxUq4tUwa5VITIPM1H6GjBm-6gN6pJCv-UeLZw8t7aqpRYIIoDkRNghZdO9az4bHcZfe2760mFx6aPXF7KvmYlz5CWpYX9gtOGcBjZ0-qY8kdte0r83CRfdKQQ9Hqe9vAmm_4dehvw6HxHobxfGsrmeOeNybe4g!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a//Anvisa%20Portal/Anvisa/Sala%20de%20Imprensa/Menu%20-%20Noticias%20Anos/2009%20Noticias/Resolucao%20obriga%20farmacovigilancia%20em%20laboratorios>. Acesso em: 22 jun. 2012.

Notícias da ANVISA. *Agência lança guias de farmacovigilância*, Brasília, DF, 28 out. 2009c. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca!/ut/p/c5/jZDJboNADIafhQeIqxqFhKEcyLMMSlhTCckEQAkUQoCVqRzx9QOo1qPbJ->

vXZ8odStHSf_zR1_miGPu9QjFKcWT41dABecoN3BYxDcKaSRVxtv1_yBGfwomR
 YaaLL9CDay4yPBAXdcLDguwDuH_0y5_9ze2P7Nm2itO6GYvKxUq4tUwa5VITIPM
 1H6GjBm-6gN6pJCv-
 UeLZw8t7aqpRYIIoDkRNghZdO9az4bHcZfe2760mFx6aPXF7KvmYlz5CWpYX9gt
 OGcBjZ0-
 qY8kdte0r83CRfdKQQ9Hqe9vAmm_4dehwv6HxHobxfGsrmeOeNybe4g!/?1dmy&ur
 ile=wcm%3apath%3a//Anvisa%20Portal/Anvisa/Sala%20de%20Imprensa/Menu%20-
 %20Noticias%20Anos/2009%20Noticias/Agencia%20lanca%20guias%20de%20farma
 covigilancia>. Acesso em: 22 jun 2012.

Notícias da ANVISA. *Anvisa estabelece novas diretrizes para o Programa Farmácias
 Notificadoras*, Brasília, DF, 22 jan. 2010a. Disponível em:
 <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_1wkA48Kowg8gY4gKOBvp9Hfm6qfqr-IDkuUyzMTfUjc1LTE5Mr9Quys9Oc0xUVAe0vEsM!/dl3/d3/L0lJSklna2shL0lCakFBTXIBQkVSQ0lBISEvWUZOQzFOS18yN3chLzdfQ0dBSDQ3TDAwMDZCQzBJRzVONjVRTzA4NzU!/?WCM_PORTLET=PC_7_CGAH47L0006BC0IG5N65QO0875_WCM&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/anvisa/sala+de+impr
 ensa/noticias/anvisa+estabelece+novas+diretrizes+para+o+programa+farmacias+notific
 adoras](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_1wkA48Kowg8gY4gKOBvp9Hfm6qfqr-IDkuUyzMTfUjc1LTE5Mr9Quys9Oc0xUVAe0vEsM!/dl3/d3/L0lJSklna2shL0lCakFBTXIBQkVSQ0lBISEvWUZOQzFOS18yN3chLzdfQ0dBSDQ3TDAwMDZCQzBJRzVONjVRTzA4NzU!/?WCM_PORTLET=PC_7_CGAH47L0006BC0IG5N65QO0875_WCM&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/anvisa/sala+de+impr

 ensa/noticias/anvisa+estabelece+novas+diretrizes+para+o+programa+farmacias+notific

 adoras)>. Acesso em: 25 jan. 2011.

Notícias da ANVISA, Rede Sentinela avalia ações e discute estratégias para 2011,
 Brasília, DF, 24 dez. 2010b. Disponível em:
 <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_1wkA48Kowg8gY4gKOBvp9Hfm6qfqr-IDkuUyzMTfUjc1LTE5Mr9Quys9Oc0xUVAe0vEsM!/dl3/d3/L0lJSklna2shL0lCakFBTXIBQkVSQ0lBISEvWUZOQzFOS18yN3chLzdfQ0dBSDQ3TDAwMDZCQzBJRzVONjVRTzA4NzU!/?WCM_PORTLET=PC_7_CGAH47L0006BC0IG5N65QO0875_WCM&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/anvisa/sala+de+impr
 ensa/noticias/rede+sentinela+avalia+acoes+e+discute+estrategias+para+2011](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q_1wkA48Kowg8gY4gKOBvp9Hfm6qfqr-IDkuUyzMTfUjc1LTE5Mr9Quys9Oc0xUVAe0vEsM!/dl3/d3/L0lJSklna2shL0lCakFBTXIBQkVSQ0lBISEvWUZOQzFOS18yN3chLzdfQ0dBSDQ3TDAwMDZCQzBJRzVONjVRTzA4NzU!/?WCM_PORTLET=PC_7_CGAH47L0006BC0IG5N65QO0875_WCM&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/anvisa/anvisa/sala+de+impr

 ensa/noticias/rede+sentinela+avalia+acoes+e+discute+estrategias+para+2011)>. Acesso
 em: 25 jan. 2011.

NOTTERMAN, D. A. Farmacoterapia pediátrica. In: CHERNOW, B. *Farmacologia em
 terapia intensiva*. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 1993. p. 96-120.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e
 Outros Medicamentos. A importância da Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-
 Americana da Saúde, 2005a.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005b.

OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância. Brasília: OPAS, 2002. Disponível em: <http://www.bra.ops-oms.org/medicamentos/site/UploadArq/trfcovig.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2011.

PEARSON, T. F. et al. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *American Journal of Hospital Pharmacy*. v. 51, p. 2268-2271, 1994.

PEDROSO, E. R. P.; SANTOS, A. G. R. Peculiaridades terapêuticas do paciente idoso. In: ROCHA, M. O. C.; PEDROSO, E. R. P.; FONSECA, J. G. M.; SILVA, O. A. *Terapêutica clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 84-108.

PFaffenbach, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEIN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v. 48, n. 3, p. 237-241, 2002.

PINHEIRO, R. O. et al. Novos conceitos, abordagens e ferramentas para implantação da farmacovigilância. *Revista Augustus*, Rio de Janeiro, v. 23, p. 01, 2007. Disponível em: <http://www.unisuam.edu.br/augustus/index.php?option=com_content&view=article&id=109:novos-conceitos-abordagens-e-ferramentas-para-implantacao-da-farmacovigilancia&catid=45:edicao-23-artigos&Itemid=75>. Acessado em: 08 abr. 2011.

POUYANNE, P. et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *British Medical Journal*, v. 320, n. 1036, 2000.

QUINN, D. I.; DAY, R. O. Clinically important drug interactions. In: SPEIGHT, T. M.; HOLFORD, N. H. G. *Avery's Drug Treatment*. 4th ed. Barcelona: Adis International, 1997. p. 301-338.

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

RAWLINS, M. D.; THOMAS, S. H. L. Mechanisms of adverse drug reactions. In: DAVIES, D. M.; FERNER, R. E.; GLAVILLE, H., *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. p. 40-64.

ROSEN, G. *Uma História da Saúde Pública*. São Paulo: Hucitec, 1994. 423 p.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 237-263, abr./jun. 1998.

ROZENFELD, S.; RANGEL, I. T. M. A farmacovigilância. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 4, n. 3, jul./set. 1988.

RUIZ, J. G.; LOWENTHAL, D. T. Geriatric pharmacology. In: MUNSON, P. L. *Principles of pharmacology basic concepts & clinical applications*. New York: Chapman & Hall, 1995. p. 1717-1726.

SANTOS, E. M. Farmacovigilância de Bio-Manguinhos. In: Encontro de Farmacovigilância com Laboratórios Farmacêuticos Oficiais, 2010, Rio de Janeiro.

SANTOS, L. et al. Reações adversas a medicamentos em unidades pediátricas gerais de um hospital universitário. *Latin American Journal of Pharmacy*, Porto Alegre, v. 28, n. 5, p. 695-699, 2009.

SANTOS, M. M. A. Farmacovigilância. In: Encontro para implantação piloto das unidades notificadoras de farmacovigilância na assistência farmacêutica do SUS no Estado do Paraná, 2005, Curitiba. Disponível em <200.189.113.52/ftp/Visa/farmacovigilancia.pps>. Acesso em: 06 jun. 2011.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v. 63, n. 1, jan./fev. 2010.

SEIDL, L. G.; THORNTON, G. F.; CLUFF, L. E. Epidemiological studies of adverse drug reactions. *American Journal of Public Health*, v. 55, n. 8, p. 1170-1175, 1965.

SEIDL, L. G.; THORNTON, G. F.; SMITH, J. W.; CLUFF, L. E. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. III. Reactions in patients on a general medical service. *Bulletin of Johns' Hopkins Hospital*, v. 119, p. 299-315, 1966.

SESDEC. Secretaria de Estado de Saúde e Defesa Civil. Formulário de notificação de evento adverso com medicamento. Disponível em: <<http://www.saude.rj.gov.br/servicos-vigilancia-em-saude/vigilancia-em-saude-vigilancia-sanitaria/314-farmacovigilancia>>. Acesso em: 02 jun 2011.

SEVALHO, G. Farmacovigilância: bases históricas, conceituais e operacionais. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. *Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2003. cap. 6, p. 109-124.

STROM, B. L. What is pharmacoepidemiology. In: STROM, B. L.; KIMMEL, S. E. *Textbook of Pharmacoepidemiology*. Chichester (England): Wiley, 1994. p. 3-13.

TEIXEIRA JUNIOR, J. F. Interações medicamentosas. In: ROCHA, M. O. C.; PEDROSO, E. R. P.; FONSECA, J. G. M.; SILVA, O. A. *Terapêutica Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 130-136.

THEIS, J. G. W; KOREN, G. Maternal e fetal clinical pharmacology. In: SPEIGHT, T. M.; HOLFORD, N. H. G. *Avery's Drug Treatment*. 4nd ed. Barcelona: Adis International, 1997. p. 75-126.

United Nations, Department of Economic and Social Affairs. *Consolidated List of Products Whose Consumption and/or Sale Have Been Banned, Withdrawn, Severely Restricted or not Approved by Governments*. Fourteenth Issue. New York: United Nations, 2009.

VASKO, M. R.; BRATER, D. C. Interações de drogas. In: CHERNOW, B. *Farmacologia em terapia intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter, 1993. p. 3-28.

WALDMAN, E. A. *Vigilância Epidemiológica como Prática de Saúde Pública*. São Paulo: USP, 1991. Tese (Doutorado). Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 1991.

WALSON, P. D. Paediatric clinical pharmacology and therapeutics. In: SPEIGHT, T. M.; HOLFORD, N. H. G. *Avery's Drug Treatment*. 4nd ed. Barcelona: Adis International, 1997. p. 127-172.

WEN, F. H. Soroterapia. In: CARDOSO, J. L. C. et al. *Animais Peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. 1. ed. São Paulo: Editora Sarvier, 2003. cap. 37, p. 380-393.

WHO. World Health Organization. *National Pharmacovigilance Systems-Country Profiles and Overview*. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, 1997. 22 p.

WHO. World Health Organization. Collaborating Centre for International Drug Monitoring – the Uppsala Monitoring Centre. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22684>>. Acesso em: 12 mar. 2011a.

WHO. World Health Organization. Collaborating Centre for International Drug Monitoring – the Uppsala Monitoring Centre. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx>>. Acesso em: 08 abr. 2011b.

WHO. World Health Organization. Collaborating Centre for International Drug Monitoring – the Uppsala Monitoring Centre. WHO-ART. Disponível em: <<http://who-umc.org/DynPage.aspx?id=98107&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7254&mn4=7339>>. Acesso em> 30 maio 2011c.

WHO. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icd/en/>>. Acesso em: 30 maio 2011d.

WHO. World Health Organization. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>>. Acesso em: 30 maio 2011e.

WHO. World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. Pharmacovigilance. Definitions. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97224&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7257>>. Acesso em: 30 julho 2012.

WILLS, S.; BROWN, D. A proposed new means of classifying adverse reactions to medicines. *The Pharmaceutical Journal*, Wallingford, v. 262, n. 7030, p. 163-165, 1999.

YAFFE, S. J.; ARANDA, J. V. Pharmacology in pediatrics. In: MUNSON, P. L. Principles of pharmacology basic concepts & clinical applications. New York: Chapman & Hall, 1995. p. 1689-1710.

ZANINI, A. C.; CARVALHO M. F. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 37, n. 3, p. 215-224, set./dez. 2001.

ZUBIOLI, A. *Profissão: Farmacêutico. E Agora?* Curitiba: Editora Lovise, 1992.

GLOSSÁRIO

ABUSO DE MEDICAMENTOS: uso excessivo intencional de um ou mais medicamentos que pode ser persistente ou esporádico, acompanhado de efeitos físicos ou psicológicos prejudiciais (ANVISA, 2010d).

ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL CLASSIFICATION (ATC): Classificação Química Anatômica Terapêutica da OMS – Organização Mundial da Saúde.

AUTOINSPEÇÃO EM FARMACOVIGILÂNCIA: é a Inspeção em Farmacovigilância realizada pelo detentor de registro de medicamento (ANVISA, 2010d).

AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE: compreende a avaliação da probabilidade de que um evento adverso seja consequência do uso do medicamento, quando se refere a um caso individual (ANVISA, 2010d).

CID: Código Internacional de Doenças da OMS – Organização Mundial da Saúde (ANVISA, 2010d).

DESVIO DE QUALIDADE: qualquer alteração observada na apresentação do medicamento como aspecto, cor, odor, sabor, número de comprimidos na embalagem, volume ou presença de corpo estranho ou mesmo falta de efeito (http://www.eurofarma.com.br/versao/pt/fale_conosco/desvioQualidade.asp. Acesso em: 03 jul. 2012).

DETENTOR DE REGISTRO: abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulado pela ANVISA (ANVISA, 2010d).

DOENÇA DO SORO: a doença do soro é uma reação de hipersensibilidade que tem quatro componentes: febre, reação cutânea, articular e linfoganglionar. Ocorre

normalmente entre 6 e 12 dias após a administração do soro, mas pode haver grande variação neste intervalo. Deve-se à presença de complexos antígeno-anticorpos circulantes que não puderam ser eliminados pelo sistema retículo endotelial e se depositam nos vasos sanguíneos levando à vasculite e a outros problemas vinculados ao depósito de imunocomplexos. Ocorre em 15 a 45% das pessoas que receberam soro de origem heteróloga.

A doença do soro começa com febrícula ou febre de até 39°C, que pode ser acompanhada de calafrio, anorexia, mioartralgias, astenia, cefaléia, sudorese e desidratação.

As manifestações cutâneas são exantema urticariforme, máculas-pápulas eritematosas e pruriginosas de diferentes tamanhos e distribuição irregular. Alguns pacientes apresentam edema localizado ou generalizado.

O componente articular é muito exuberante, geralmente atinge as grandes articulações onde aparecem edemas sem rubor, dor espontânea e à pressão. É uma artrite serosa que pode ser mono ou poliarticular. Podem ocorrer ainda vasculite e nefrite.

O componente linfoganglionar se apresenta com infartamento e inflamações que produzem adenopatias generalizadas de distinta intensidade em toda cadeia ganglionar. Os gânglios são palpáveis, móveis e dolorosos.

O estado geral do paciente é bom, comumente com dor articular e dificuldade de movimentação. Pode ocorrer ainda nefrite. Normalmente evoluem para a cura e sem sequelas (Brasil, 2008).

EFICÁCIA DO MEDICAMENTO: é a capacidade de um medicamento de produzir os efeitos benéficos pretendidos em um indivíduo de uma determinada população, em condições ideais de uso (ANVISA, 2010d).

ERRO DE MEDICAÇÃO: qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Esse evento pode estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem,

embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitorização e uso (ANVISA, 2010d).

ESTUDOS FASE IV: estudos fase IV são todos os estudos executados após o registro de um medicamento e relacionados com as indicações terapêuticas aprovadas. Tais estudos, geralmente, não são necessários para o registro, mas são importantes para aperfeiçoar o uso dos medicamentos. Eles podem ser de qualquer tipo, mas devem possuir objetivos científicos válidos. Em geral, incluem os estudos de interações medicamentosas, dose-resposta, estudos de segurança, estudos desenhados para avaliar mortalidade, morbidade ou estudos epidemiológicos. A vigilância de rotina, por exemplo, notificação voluntária, não é considerada estudo Fase IV (ANVISA, 2010d).

EVENTO ADVERSO: qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento. Considera-se evento adverso (ANVISA, 2010d):

- Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos;
- Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
- Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- Interações medicamentosas;
- Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- Intoxicações relacionadas a medicamentos;
- Uso abusivo de medicamentos;
- Erros de medicação, potenciais e reais.

EVENTO ADVERSO GRAVE: são consideradas graves as situações apresentadas a seguir (ANVISA, 2010d):

- Óbito.
- Ameaça à vida: Há risco de morte no momento do evento.
- Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente: Hospitalização é um atendimento hospitalar com necessidade de internação. Também inclui um prolongamento da internação devido a um evento adverso.

- Incapacidade significativa ou persistente: É uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal.
- Anomalia congênita.
- Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento.
- Evento clinicamente significativo: É qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.

EVENTO (ADVERSO) NÃO-GRAVE: qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave (ANVISA, 2010d).

FARMACOVIGILÂNCIA: atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos (ANVISA, 2010d).

INEFETIVIDADE TERAPÊUTICA: ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula (ANVISA, 2010d).

INSPEÇÃO EM FARMACOVIGILÂNCIA: conjunto de medidas realizadas pelo SNVS com o objetivo de verificar, a qualquer momento, a implementação e execução das atividades de farmacovigilância, com base na legislação sanitária vigente. Tais medidas consistem em análises documentais, realização de entrevistas, visitas presenciais, revisões da base de dados, entre outras (ANVISA, 2010d).

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos. Também pode decorrer da interação do medicamento com alimentos, substâncias químicas ou doenças. Os resultados de exames laboratoriais podem ter sua confiabilidade afetada por sua interação com medicamentos. A interação

medicamentosa pode resultar em um aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de novos efeitos adversos (ANVISA, 2010d).

INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA: resposta nociva decorrente do uso, intencional ou não, de um medicamento em doses superiores àquelas usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou para modificação de funções fisiológicas (ANVISA, 2010d).

MedDRA: dicionário médico para as atividades regulatórias desenvolvido pela *International Conference on Harmonization – ICH*, pertencente a *International Federation of Pharmaceutical Manufactures and Associations – IFPMA* (ANVISA, 2010d).

MINIMIZAÇÃO DE RISCOS: conjunto de atividades usadas para reduzir a probabilidade de uma reação adversa ocorrer ou de sua gravidade caso ocorra (ANVISA, 2010c).

NOTIFICAÇÃO: é o ato de informar a ocorrência de evento adverso a medicamento para os detentores de registro, autoridades sanitárias ou outras organizações (ANVISA, 2010d).

PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA: consiste em um plano que deve ser baseado na Especificação de Segurança do produto e que deve propor ações que direcionem os interesses de segurança identificados para um determinado medicamento. Discussões preliminares entre as autoridades sanitárias e os detentores do registro do medicamento são recomendadas para identificar a necessidade de realização de atividades adicionais de farmacovigilância. É importante notar que apenas uma proporção dos riscos é comumente prevista e o Plano de Farmacovigilância deve ser usado para complementar, e não substituir os métodos normalmente utilizados para a detecção de sinais de segurança (ANVISA, 2010d).

PLANO DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO: documento que descreve as atividades e intervenções em farmacovigilância desenhadas para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar riscos relacionados a medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade destas intervenções (ANVISA, 2010d).

PREVISIBILIDADE: corresponde à possibilidade de ocorrência de suspeita de reação adversa que seja esperada/descrita (previsível) ou não (imprevisível), de acordo com as informações constantes na bula. Alguns autores denominam “expectativa” (ANVISA, 2010d).

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO: descrição pormenorizada de técnicas e operações a serem utilizadas nas atividades abrangidas pelo Regulamento de Farmacovigilância (ANVISA, 2010d).

QUEIXA TÉCNICA: notificação feita pelo profissional de saúde quando observado um afastamento dos parâmetros de qualidade exigidos para a comercialização ou aprovação no processo de registro de um produto farmacêutico (Brasil, 2007).

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO: é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas (ANVISA, 2010d).

REGISTRO DE MEDICAMENTO: instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo (ANVISA, 2010d).

RELATÓRIO PERIÓDICO DE FARMACOVIGILÂNCIA: documento sobre a segurança de um medicamento regulado pela ANVISA, que deve ser submetido pelo

detentor de registro, periodicamente à autoridade regulatória do país, a fim de avaliar o perfil da relação benefício/risco (ANVISA, 2010d).

RESPONSÁVEL PELA FARMACOVIGILÂNCIA: profissional de saúde de nível superior designado oficialmente pelo detentor de registro que possua qualificações, treinamentos e experiência compatíveis com o exercício da função (ANVISA, 2010d).

SINAL DE SEGURANÇA: informação sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta anteriormente. Normalmente, é necessária a existência de mais de uma notificação para que seja gerado um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode ser gerado um sinal com apenas uma única notificação. Também pode ser incluída como sinal uma reação adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência. A identificação de um sinal demanda uma explicação adicional, vigilância contínua ou aplicação de processo de investigação (ANVISA, 2010d).

SISTEMA DE GERENCIAMENTO DE RISCOS: conjunto de atividades e intervenções planejadas de farmacovigilância para identificar, caracterizar, evitar ou minimizar riscos relativos ao uso de medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade dessas intervenções (ANVISA, 2010c).

SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: constituído pelo Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Centros de Vigilância Sanitária Estaduais, do Distrito Federal e Municipais (Visas), os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENS), o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), em relação às ações de vigilância sanitária (ANVISA, 2010d).

USO NÃO APROVADO DE MEDICAMENTOS: abrange o uso *off-label* e o uso de medicamentos *não registrados* (ANVISA, 2010d).

USO *OFF-LABEL*: compreende o uso em situações divergentes da bula de um medicamento registrado na ANVISA. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração (ANVISA, 2010d).

USO DE MEDICAMENTOS *NÃO REGISTRADOS*: incluem aqueles medicamentos cuja formulação foi modificada, os utilizados anteriormente à concessão do registro ou importados sem registro na ANVISA (ANVISA, 2010d).

WHO-ART: Terminologia de Reações Adversas da Organização Mundial da Saúde (ANVISA, 2010d).

APÊNDICE A – Formulário de notificação de evento adverso a soro hiperimune.

Frente da folha:

Notificação n°

FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO A SORO HIPERIMUNE

Preencha o maior número de informações possível, principalmente os campos com (*). Notifique, ainda que desconheça parte da informação.

CONFIDENCIAL

I. Dados do Paciente

Nome ou iniciais*: _____ Data de nascimento*: _____ Idade: _____
 Sexo*: () Masculino () Feminino Peso (em kg): _____ Telefone para contato*: _____
 Responsável, caso tratar de criança: _____
 n° do prontuário*: _____ Nome da instituição de saúde*: _____
 Em caso de gravidez, indique o tempo de gestação no momento do evento adverso _____

II. Dados do Medicamento

A. Medicamento(s) suspeito(s)*. Cite o nome do soro hiperimune de que o paciente fez uso.

Nome do soro hiperimune	Dose	Via de administração	Data início de uso	Data fim de uso	Lote	Fabricante	Validade

B. Medicamentos concomitantes. Não mencione os usados para tratamento do evento.

Nome do medicamento (comercial ou genérico)	Dose diária	Via de administração	Data início de uso	Data fim de uso	Motivo do uso	Lote	Fabricante	Validade

C. Descrição do evento adverso. Se o paciente ainda não se recuperou, assinale o campo "Data do fim" com um traço.

	Data do início do evento	Data do fim do evento
	___/___/___	___/___/___
Dados laboratoriais relevantes		

D. Doenças concomitantes

() Hipertensão () Diabetes () Cardiopatia () Nefropatia () Hepatopatia () Etilismo () Tabagismo
 () Desconhecidas () Outras. Cite _____
 Alergia ou outras reações prévias ao medicamento? () Não () Sim

E. Conduta

() Necessitou tratamento () A posologia foi alterada
 () Medicamento foi suspenso () Houve reexposição
 () A suspensão provocou melhora () Após reexposição a reação reapareceu

F. Evolução do paciente

() Recuperação sem sequelas () Prolongou hospitalização
 () Recuperação com sequelas. Quais? _____ () Óbito. Causa mortis _____ Data ___/___/___
 () Não recuperado ainda () Em investigação
 () Risco de vida () Outro. Qual? _____

G. Fechamento do caso

() Confirmado
 () Em investigação
 () Indefinido
 () Descartado

III. Suspeita de Desvio da Qualidade

Nome do soro hiperimune*: _____
 Nome do fabricante*: _____ Número do lote*: _____ Validade: _____

Descrição detalhada do desvio*:

IV. Dados do Notificador

Nome: _____
 Categoria profissional: () Médico () Dentista () Farmacêutico () Enfermeiro () Outra. Cite _____
 N° de inscrição no Conselho Profissional: _____ UF _____
 Telefone*: () _____ E-mail _____
 Data da notificação: _____

Incluir páginas adicionais, se necessário

Verso da folha:

Observações

PREENCHIMENTO DA NOTIFICAÇÃO DE EVENTO ADVERSO A SORO HIPERIMUNE

O QUE NOTIFICAR? – Todo evento adverso com soro hiperimune – suspeita de reação adversa a medicamento (RAM), falha terapêutica, queixa técnica ou suspeita de desvio de qualidade, interações medicamentosas, especialmente os eventos graves e raros.

NOTIFIQUE MESMO QUE – Não esteja clara a relação entre o medicamento (soro hiperimune) e o evento. E não disponha de todos os detalhes do caso.

EVENTO ADVERSO – Qualquer ocorrência médica prejudicial, não intencional e não desejada durante uso de medicamento, que possa ter relação causal com o produto.

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO – É qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.

FALHAS TERAPÊUTICAS, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, QUEIXAS TÉCNICAS OU SUSPEITAS DE DESVIO DE QUALIDADE – Notifique qualquer problema com o soro hiperimune relacionado com a falta de efeito terapêutico, alterações organolépticas (cor, odor), alterações visíveis, contaminação, problemas com embalagem, rótulo e suspeitas de falsificações.

DADOS DO PACIENTE – Nome (se preferir indique só as iniciais para proteger a identidade do paciente), data de nascimento, idade (menores de 1 ano em meses), sexo e peso (considere os decimais em crianças), mesmo que aproximado. Registrar um telefone para contato. Colocar o nome do responsável, caso o paciente seja uma criança. Registre o número do prontuário e nome da instituição de saúde.

MEDICAMENTO(S) SUSPEITO(S) – Notifique o soro hiperimune que o paciente fez uso e que considere que produziu o evento, descrevendo nome, nome do fabricante, número do lote e data de validade. Registre:

- Dose;

- Via de administração (intravenosa, subcutânea ou intramuscular);
- Tratamento: data do início e fim da terapêutica (dia/mês/ano).

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES – Notificar os demais medicamentos prescritos e utilizados nos últimos 15 dias, incluindo automedicação e fitoterápicos. Registre dose, via de administração, datas de início e fim de tratamento, motivo de uso, número do lote, fabricante e data de validade. Caso haja mais de quatro, anotar no campo de observações da página de instruções.

DESCRIÇÃO DO EVENTO ADVERSO – Descrever o diagnóstico clínico – na sua ausência, os sinais e sintomas (ex.: náusea, tontura, choque anafilático). Assinale a data (dia/mês/ano) do início e fim da reação bem como a duração aproximada (em dias ou horas). Descreva os exames complementares, principalmente os exames laboratoriais, que considere relevantes para a investigação do evento adverso.

DOENÇAS CONCOMITANTES – Assinale os itens relacionados com os hábitos e história clínica do paciente.

CONDUTA – Assinale a opção que está relacionada à terapêutica eventualmente instituída para o controle do evento.

EVOLUÇÃO DO PACIENTE – Assinale os itens relacionados ao evento, especificando quando for o caso.

FECHAMENTO DO CASO – Assinale o item relacionado à situação em que se encontra o caso.

SUSPEITA DE DESVIO DA QUALIDADE – Notifique problemas de qualidade do soro hiperimune tendo ou não ocorrência de outros eventos adversos envolvidos.

DADOS DO NOTIFICADOR – A garantia de confidencialidade dos dados é extensiva, também ao notificador. A identificação é importante para a obtenção de informações complementares e para a remessa de alertas e do resultado da avaliação do caso notificado.