



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS - FARMANGUINHOS

Alba Lucia Silva do Nascimento

**Regulamentação de bulas: cenário atual dos medicamentos antirretrovirais
no Brasil**

Rio de Janeiro
2018

Alba Lucia Silva do Nascimento

Regulamentação de bulas: cenário atual dos medicamentos antirretrovirais no Brasil

Dissertação submetida ao corpo docente do Curso de Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Priscila da Nobrega Rito

Rio de Janeiro

2018

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

N244r Nascimento, Alba Lucia Silva do

Regulamentação de bulas: cenário atual dos medicamentos antirretrovirais no Brasil. / Alba Lucia Silva do Nascimento. – Rio de Janeiro, 2018.

xv, 129 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Priscila da Nobrega Rito.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2018.

Bibliografia: f. 97-113

1. HIV/Aids. 2. Antirretrovirais. 3. Farmanguinhos. 4. Bulas. 5. Legislação. I. Título.

CDD 615.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Alba Lucia Silva do Nascimento

Regulamentação de bulas: cenário atual dos medicamentos antirretrovirais no Brasil

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz

Aprovada em 08 de fevereiro de 2018.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Priscila da Nobrega Rito
Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fiocruz (orientadora)

Prof^a. Dr^a. Wanise Borges Gouvea Barroso
Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fiocruz

Prof^a. Dr^a. Maria Helena Simões Villas Boas
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - Fiocruz

Prof^a. Dr^a. Halliny Siqueira Ruela
Laboratório Farmacêutico da Marinha

Rio de Janeiro

2018

AGRADECIMENTOS

Muitos foram os que de alguma forma contribuíram para essa etapa da vida que se encerra, o mestrado. Agradecer a todos, sem esquecer alguém, não é tarefa fácil.

Começo agradecendo Farmanguinhos, unidade da Fundação Oswaldo Cruz, que me recebeu há quase 5 anos atrás e permitiu essa oportunidade de crescimento profissional e pessoal.

Agradeço imensamente a minha orientadora, colega de departamento e amiga para a vida. Obrigada Priscila Rito pelo seu incentivo, antes mesmo de iniciar o processo seletivo do mestrado, por ser essa profissional completa, dedicada, ética e comprometida, por acreditar em mim e por todo o apoio necessário para que eu chegasse até aqui. Acho que eu não teria conseguido sem você.

Agradeço a minha chefia e aos meus colegas do Serviço de Assuntos Regulatórios, que me acompanharam nessa trajetória, pela compreensão da minha ausência e por toda a ajuda necessária.

Agradeço aos meus professores, pelo conhecimento transmitido, dedicação e carinho difundidos nas aulas. Aos meus colegas de turma, pela rotina, pelos trabalhos em grupo e pelas boas risadas. Sentirei saudades.

A toda a minha família, sem exceção, que rezaram, incentivaram e apoiaram para a realização deste projeto.

Com muito amor, agradeço a minha filha Sophia e ao meu marido Bruno, por estes dias que pareciam intermináveis, pela compreensão e por todo apoio e carinho necessários. Não seria tão “fácil” sem vocês que são os meus bens mais valiosos!

Por fim, agradeço à Deus, Senhor de tudo, por mais essa vitória alcançada!

Todo o conhecimento humano é inútil,
insano e tolo, diante da sabedoria de
Deus.

Carlinha Crespo

RESUMO

NASCIMENTO, Alba Lucia Silva. *Regulamentação de bulas: cenário atual dos medicamentos antirretrovirais no Brasil*. 2018. 144f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

O HIV causador da Aids é responsável por uma das piores pandemias da história nas últimas décadas e segundo dados da Organização Mundial da Saúde, milhares de pessoas já morreram desde os primeiros casos em 1981. No Brasil, desde 1996, o acesso universal e gratuito aos medicamentos antirretrovirais é política prioritária do Ministério da Saúde. Farmanguinhos, principal laboratório público brasileiro em termos de fornecimento de medicamentos, representa importante atuação no cenário dos antirretrovirais, pois visa atender às necessidades do Ministério da Saúde, como ao Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. No entanto, o uso inadequado dos medicamentos tem resultado em reações adversas que contribuem para o aumento da morbidade e da mortalidade, e ainda no caso dos antirretrovirais, permite a replicação viral, favorecendo a seleção de vírus resistente e levando à falha terapêutica. A bula do medicamento é um documento legal sanitário que fornece informações e orientações sobre medicamentos necessárias para o uso seguro e um tratamento eficaz, apresentando-se em dois tipos: bula para o paciente e bula para o profissional da saúde. A fim de harmonizar a forma e o conteúdo das bulas dos medicamentos registrados e comercializados no país, bem como unificar toda a regulamentação sobre o assunto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária criou a RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, estabelecendo regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos no Bulário Eletrônico, visando garantir o acesso à informação segura e adequada em prol do uso racional de medicamentos. Dentro do escopo desta dissertação, avaliou-se neste estudo, conforme a legislação vigente, a adequação das bulas dos medicamentos antirretrovirais, disponíveis à população no Bulário Eletrônico e a correlação entre os questionamentos dos cidadãos sobre o uso dos antirretrovirais, registrados pelo Serviço de Atendimento ao Cidadão de Farmanguinhos, com as informações contidas nas bulas pesquisadas, verificando se estas atendiam realmente as necessidades dos usuários. Os resultados identificaram que 21 (37%) dos 57 medicamentos antirretrovirais pertencentes ao Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids não possuíam bula disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa. Todavia, as bulas disponíveis apresentavam problemas em relação à legislação vigente e não atendiam todas as necessidades dos usuários devido a fragilidades na legislação, por exemplo, 81% delas não orientaram adequadamente o paciente sobre a conduta correta para se tomar doses omitidas, uma vez que a legislação não exige claramente que seja informado o intervalo de tempo para se evitar superdosagem. Outros resultados mostraram que 28% dos questionamentos dos cidadãos registrados no SAC de Farmanguinhos não foram respondidos pelas bulas dos medicamentos, gerando dúvidas sobre interações com álcool; sobre o modo de usar em caso de omissão de dose; e sobre superdosagem ocasionadas por erros na administração. Conclui-se que o Brasil necessita de uma regulamentação mais robusta, bem como uma fiscalização mais rigorosa sobre as bulas dos medicamentos comercializados, a fim de garantir verdadeiramente segurança e eficácia aos usuários.

Palavras-chave: HIV/Aids. Antirretrovirais. Farmanguinhos. Bulas. Legislação.

ABSTRACT

NASCIMENTO, Alba Lucia Silva. *Regulamentação de bulas: cenário atual dos medicamentos antirretrovirais no Brasil*. 2018. 144f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

AIDS-causing HIV has been responsible for one of the worst pandemics in history recent decades and according to the World Health Organization, thousands of people have died since the first cases in 1981. In Brazil since 1996, universal free access to antiretroviral drugs is a priority policy of the Ministry of Health. Farmanguinhos, the main Brazilian public laboratory in terms of drug supply represents an important role in the antiretroviral scenario since it aims to meet the needs of the Ministry of Health, such as the National Program of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. However, inadequate use of drugs has resulted in adverse reactions that contribute to increase morbidity and mortality even in the case of antiretrovirals allows viral replication, favoring the selection of resistant virus leading to therapeutic failure. The package leaflet is a legal health document that provides information and guidance on medicines if necessary for safe use and effective treatment presenting in two types: package leaflet and leaflet for the health professional. In order to harmonize the form and content of the leaflets of the medicines registered and marketed in the country as well as to unify all the regulations on the subject, the National Sanitary Surveillance Agency created RDC nº 47, of September 8, 2009, establishing rules to elaborate, harmonize, update, publish and make available the package inserts in the Electronic Bulletin, in order to guarantee access to safe and adequate information for the rational use of medicines. Within the scope of this dissertation, this study evaluated, according to the current legislation, the adequacy of the antiretroviral drug package, inserts available to the population in the Electronic Bulletin and the correlation between citizens questions about the use of antiretrovirals, recorded by the Attention Service to the Citizen of Farmanguinhos, with the information contained in the leaflets researched, verifying if they really met the users needs. The results identified that 21 (37%) of the 57 antiretroviral drugs belonging to the National Program of Sexually Transmitted Diseases and AIDS did not have the package leaflet available in Anvisa's Electronic Bulletin. However, the available package leaflets presented problems in relation to current legislation did not meet all users needs due to weaknesses in the legislation, for example, 81% of them did not adequately guide the patient about the correct course of treatment for omitted doses, since the legislation does not clearly require that the interval of time to avoid overdose be informed. Other results showed that 28% of the citizens questionnaires registered in Farmanguinhos SAC were not answered by the drug inserts, generating doubts about alcohol interactions; on how to use in case of dose omission; and overdosage caused by errors in administration. It is concluded that Brazil needs more robust regulation, as well as more rigorous inspection on the leaflets of marketed drugs, in order to truly guarantee the users safety and effectiveness.

Keywords: HIV/AIDS. Antiretrovirals. Farmanguinhos. Leaflets. Legislation.

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1.	Estimativa mundial da epidemia de Aids de 2000 a 2017.....	24
Quadro 2.	Subclasses dos medicamentos ARV e seus respectivos mecanismos de ação.....	25
Quadro 3.	Esquema de terapia inicial (1ª linha) e alternativas ao uso do TDF.....	27
Quadro 4.	Lista de medicamentos para o tratamento de HIV/Aids do Cesaf.....	29
Quadro 5.	Empresas detentoras dos registros de medicamentos antirretrovirais no Brasil.....	55
Quadro 6.	Medicamentos antirretrovirais que não possuíam bula no Bulário Eletrônico da Anvisa.....	57
Quadro 7.	Não-conformidades nos itens obrigatórios à bula do paciente encontradas nos ARV analisados, com medicamentos representados pela DCB.....	61
Quadro 8.	Resumo das não-conformidades encontradas nas bulas ao paciente dos ARV analisados.....	62
Quadro 9.	Busca dos questionamentos sobre o uso dos ARV de Farmanguinhos.....	73
Quadro 10.	Questionamentos dos cidadãos não respondidos com as bulas do paciente, assinalados por NÃO.....	79
Quadro 11.	Análise comparativa das mudanças ocorridas nas versões das bulas do paciente, disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa no ano de 2017, dos 4 ARV de Farmanguinhos.....	90
Quadro 12.	Questionamentos dos cidadãos no ano de 2017, não respondidos com a versão das bulas do paciente extraídas do Bulário Eletrônico em fevereiro de 2017.....	92

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1.	Itens lidos com maior frequência nas bulas.....	37
Gráfico 2.	Número de questionamentos registrados no SAC por ARV.....	74
Gráfico 3.	Número de questionamentos registrados no SAC por classificação.....	74
Gráfico 4.	Atendimento aos questionamentos dos cidadãos, conforme as bulas dos ARV de Farmanguinhos, disponíveis no Bulário Eletrônico em fevereiro de 2017.....	78
Figura 1.	Consulta dos medicamentos com registro na Anvisa por princípio ativo.....	47
Figura 2.	Pesquisa das bulas dos ARV pelo nome do medicamento no Bulário Eletrônico da Anvisa.....	49
Figura 3.	Busca dos questionamentos dos cidadãos sobre o uso dos medicamentos ARV de Farmanguinhos.....	52
Figura 4.	Relatório da ocorrência e visualização dos dados.....	52

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.	Itens obrigatórios à bula do paciente, conforme RDC 47/2009.....	60
Tabela 2.	Classificação internacional de risco dos medicamentos para uso na gravidez.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC-	Abacavir
Aids-	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Anvisa-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV-	Antirretrovirais
ATS-	Avaliação Tecnológica em Saúde
AZT-	Zidovudina
CDC-	Centros para Controle e Prevenção de Doenças
CEIS-	Complexo Econômico e Industrial da Saúde
Cesaf-	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
Conitec-	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CTM-	Complexo Tecnológico de Medicamentos
DCB-	Denominação Comum Brasileira
DDI-	Didanosina
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
DTG-	Dolutegravir
EA-	Evento Adverso
EFV-	Efavirenz
FDA-	Food and Drug Administration
Fiocruz-	Fundação Oswaldo Cruz
FMUSP-	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Funed-	Fundação Ezequiel Dias
Furp-	Fundação para o Remédio Popular
HAART-	Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV-	Human Immunodeficiency Virus
IF-	Inibidores de Fusão
IFA-	Insumo Farmacêutico Ativo
II-	Inibidores da Integrase
IP-	Inibidores de Protease
IQ-	Inibidores de Quimiocinas
Iquego-	Indústria Química do Estado de Goiás
IST-	Infeções Sexualmente Transmissíveis
ITRN-	Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos
ITRNN-	Inibidores da Transcriptase Reversa Não análogos de Nucleosídeos
Lafepe-	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LFO-	Laboratório Farmacêutico Oficial
Lifal-	Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas
MS-	Ministério da Saúde
OMS-	Organização Mundial da Saúde
PCDT-	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PDP-	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PEP-	Profilaxia Pós-Exposição
PN-DST/Aids-	Programa Nacional de DST e Aids
PrEP-	Profilaxia Pré-Exposição
PVHA-	Pessoas Vivendo com HIV e Aids
RDC-	Resolução da Diretoria Colegiada
Rename-	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SAC-	Serviço de Atendimento ao Cidadão
SE Suite-	SoftExpert Excellence Suite
Siclom-	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
Sida-	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Sim-	Sistema de Informações sobre Mortalidade
Sinan-	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
Sinitox-	Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas
Siscel-	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos T CD4+/T CD8+ e Carga Viral
SUS-	Sistema Único de Saúde
TARV -	Terapias Antirretrovirais
TASP-	Treatment as Prevention
TCP-	Tratamento como Prevenção
TDF-	Tenofovir
3TC-	Lamivudina
UFBA-	Universidade Federal da Bahia
UFMG-	Universidade Federal de Minas Gerais
Un aids-	Programa Conjunto das Nações Unidas Sobre HIV/Aids
VIH-	Vírus da Imunodeficiência Humana

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1	A DOENÇA.....	20
2.2	A ORIGEM DO HIV/AIDS.....	22
2.3	EPIDEMIOLOGIA DO HIV/AIDS.....	23
2.4	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.....	25
2.5	PRODUÇÃO ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL.....	33
2.6	BULAS DOS MEDICAMENTOS.....	35
2.7	REGULAMENTAÇÃO DE BULAS DE MEDICAMENTOS.....	39
3	JUSTIFICATIVA.....	44
4	OBJETIVOS.....	45
4.1	OBJETIVO GERAL.....	45
4.1.1	Objetivos Específicos.....	45
5	METODOLOGIA.....	46
5.1	AVALIAÇÃO DAS BULAS AO PACIENTE DOS MEDICAMENTOS ARV PERTENCENTES AO PN-DST/AIDS DO MS, DISPONÍVEIS NO BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA.....	46
5.1.1	Levantamento das bulas ao paciente dos medicamentos ARV.....	46
5.1.2	Análise do conteúdo das bulas ao paciente dos medicamentos ARV de acordo com a legislação vigente.....	50
5.2	AVALIAÇÃO E CORRELAÇÃO DOS QUESTIONAMENTOS DOS CIDADÃOS SOBRE O USO DOS MEDICAMENTOS ARV DE FARMANGUINHOS E SUAS RESPECTIVAS BULAS AO PACIENTE.....	50
5.3	ANÁLISE COMPARATIVA DAS VERSÕES DAS BULAS DO PACIENTE NO ANO DE 2017 E A RELAÇÃO COM OS QUESTIONAMENTOS DOS CIDADÃOS SOBRE O USO DOS ARV DE FARMANGUINHOS NESTE MESMO ANO.....	53
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	54
6.1	LEVANTAMENTO DAS BULAS DOS MEDICAMENTOS ARV PERTENCENTES AO PN-DST/AIDS DO MS, DISPONÍVEIS NO BULÁRIO ELETRONICO DA ANVISA.....	54
6.1.1	Análise do conteúdo das bulas dos medicamentos ARV disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa de acordo com a legislação vigente.....	60
6.1.1.1	Alerta no item 4: Corante amarelo tartrazina.....	64
6.1.1.2	Fragilidade da RDC 47/2009 acerca do item 7: O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?.....	66

6.1.1.3	Necessidade das bulas dos medicamentos genéricos e similares serem harmonizadas com a Bula Padrão (medicamento de referência) de acordo com a legislação vigente.....	67
6.1.1.4	Importância das frases de alerta e a revogação da RDC 60/2010.....	68
6.1.2	Impossibilidade de análise do conteúdo informativo da bula.....	72
6.2	QUESTIONAMENTOS DOS CIDADÃOS SOBRE O USO DOS ARV REGISTRADOS NO SAC.....	73
6.2.1	Impossibilidade de análise das bulas de alguns medicamentos ARV de Farmanguinhos.....	77
6.2.2	Análise do conteúdo das bulas disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa frente aos questionamentos dos cidadãos.....	77
6.2.2.2	A legislação vigente não atende os usuários dos medicamentos.....	86
6.3	ANÁLISE COMPARATIVA DAS VERSÕES DAS BULAS DO PACIENTE NO ANO DE 2017 E A RELAÇÃO COM OS QUESTIONAMENTOS DOS CIDADÃOS SOBRE O USO DOS ARV DE FARMANGUINHOS NESTE MESMO ANO.....	88
6.3.1	Discussão após análise comparativa das versões da bula do paciente em 2017.....	92
7	CONCLUSÃO.....	95
8	REFERÊNCIAS.....	97
	APÊNDICE A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017.....	114
	APÊNDICE B: Relação dos medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids do MS, registrados na Anvisa, com identificação das bulas disponíveis no Bulário Eletrônico.....	127
	APÊNDICE C: Itens obrigatórios à bula do paciente, com as respectivas descrições dos itens, conforme a RDC 47/2009.....	133
	APÊNDICE D: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite no ano de 2017, e as respectivas respostas encontradas nas bulas disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017.....	139
	ANEXO.....	143

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Sida), do inglês *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (Aids), é a doença causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), do inglês *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), responsável por uma das piores pandemias da história. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 26 milhões de pessoas morreram desde os primeiros casos em 1981, com 1 milhão de mortes apenas em 2016 (UNAIDS, 2017b).

As terapias antirretrovirais (TARV) contra Aids têm melhorado significativamente os índices de mortalidade da doença, porém cada vez mais pessoas se infectam com o HIV. Dados de um estudo publicado na revista médica britânica *The Lancet* em 2016, revelaram que as taxas anuais de novas infecções aumentaram em 74 países entre 2005 e 2015, incluindo Egito, Paquistão, Filipinas, Cambodja, México e Rússia. Cerca de 2,5 milhões de pessoas ainda estão se infectando por HIV todos os anos (WANG et al., 2016).

O Brasil registra, em média, cerca de 38 mil novos casos de Aids por ano. Desde os anos 80 já foram notificados 656 mil casos. Estima-se que cerca de 700 mil pessoas vivam com HIV e Aids no país (BRASIL, 2013a).

A introdução da terapia antirretroviral de alta potência somada às ações de prevenção e controle da infecção pelo vírus HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis, têm resultado em alterações no padrão da epidemia de Aids (DOURADO et al., 2006).

As epidemias são chamadas de "concentradas", quando a transmissão ocorre em grande parte em grupos vulneráveis claramente definidos como: profissionais do sexo, homossexuais do sexo masculino e usuários de drogas injetáveis. Inversamente, as epidemias são denominadas "generalizadas", quando a transmissão se dá pelo comportamento sexual da população em geral e pode persistir mesmo com a existência de programas eficazes para grupos vulneráveis. As epidemias na América Latina, no Oriente Médio, na Europa e na Ásia são do tipo "concentradas", enquanto que na maior parte do Sul da África e parte da África Oriental são "generalizadas" (TANSER et al., 2014).

O acesso universal e gratuito aos medicamentos antirretrovirais (ARV) é política prioritária do Departamento de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), Aids e Hepatites Virais desde 1996 (BRASIL, 2013a).

O Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) e Aids (PN-DST/Aids) do Ministério da Saúde (MS) do Brasil é considerado modelo no mundo todo. Entre os anos de 2003 e 2005, o modelo brasileiro foi agraciado com prêmios da Fundação

Bill Gates e Melinda Gates, da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Programa Conjunto das Nações Unidas Sobre HIV/Aids (Unaid), fato que trouxe ainda mais reconhecimento ao programa. O principal fator que contribui para essa situação é a obrigação constitucional, na qual o Estado está incumbido de garantir o tratamento gratuito aos portadores do vírus HIV (SOUZA, 2016).

Neste cenário de políticas brasileiras, encontra-se inserido o Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, um dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais¹ (LFO) do país, que visa atender com seu portfólio às necessidades dos programas específicos do MS, como o PN-DST/Aids. A produção dos medicamentos antirretrovirais de Farmanguinhos representa uma redução importante nos custos do Sistema Único de Saúde (SUS) do Governo Federal e beneficia milhares de pessoas, salvando vidas. Farmanguinhos conta com uma extensa produção de antirretrovirais que atende o PN-DST/Aids (FIOCRUZ, 2015).

O Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM) de Farmanguinhos, principal laboratório público brasileiro em termos de fornecimento de medicamentos para o MS, inclusive de ARV (SANTOS, 2010), produz para distribuição 7 dos 22 antirretrovirais que compõem o coquetel contra a Aids. Esses antirretrovirais são: sulfato de atazanavir, efavirenz, fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, lamivudina, lamivudina + zidovudina, nevirapina e zidovudina (FIOCRUZ, 2014a).

O medicamento industrializado ocupa um lugar central na longevidade e na qualidade de vida das populações, por isso é a intervenção mais comum na maioria dos serviços de saúde (WEATHERALL, 1990). O início do tratamento com medicamentos antirretrovirais é um dos momentos mais difíceis para o soropositivo, pois uma nova rotina deve ser incorporada em sua vida (BRASIL, 2013a).

É necessária a conscientização do paciente em aderir corretamente à terapia e a identificação de esquemas mais adequados (SILVA, 2014), pois o uso inadequado dos medicamentos tem resultado em reações adversas que contribuem para o aumento dos índices de morbidade e mortalidade (DAVIES, 1999; JONHSON; BOOTMAN, 1997; WHO, 1969).

Com base em informações da OMS e do MS, 50% das pessoas no mundo usam fármacos de forma incorreta. Só nos Estados Unidos, esses erros são responsáveis por 4% dos óbitos e de 5% a 7% das internações. No Brasil, o uso inadequado de medicamentos causa 30,7% das intoxicações e 19,7% dos óbitos (MACHADO, 2012).

¹Laboratório Farmacêutico Oficial: laboratório do Ministério da Saúde, ou congênere da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios, com competência delegada através de convênio, destinado à análise de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017d).

Segundo os dados mais recentes publicados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas (Sinitox), os medicamentos ocupam a primeira posição no conjunto de agentes tóxicos, respondendo a 30,37% dos casos de intoxicação registrados. Em 2014, conforme divulgado pelo Sinitox, foram registrados 78.122 casos de intoxicação humana e destes, 23.729 foram causados por medicamentos (FIOCRUZ, 2014b).

Para Lyra Junior et al. (2010), uma das principais causas desses problemas está associada à incompreensão das informações verbais fornecidas pelos médicos, o que leva ao uso e à conservação inadequados dos medicamentos.

Aproximadamente metade dos pacientes em uso contínuo de medicamentos não aderem ao tratamento estabelecido pelo médico (KESSLER, 1991), dentre as causas está a insuficiência de informação sobre o medicamento prescrito (MARWICK, 1997).

Nesse contexto, tanto a informação verbal quanto a escrita são importantes e complementares na educação do paciente. Além disso, o paciente pode não compreender a informação verbal, não aceitá-la ou mesmo esquecer parte dela após a consulta (KITCHING, 1990; MORRIS, 1978).

Os usuários de medicamentos precisam de informações de boa qualidade a respeito dos mesmos, para usá-los de maneira eficaz, compreendendo os potenciais danos e benefícios, permitindo-lhes assim a decisão de utilizá-los ou não. A informação sobre medicamentos prescritos é fornecida em alguns países na forma de um documento conhecido como bula, que deve acompanhar o medicamento ou deve estar disponível na internet (NICOLSON et al., 2009).

Mesmo o uso esclarecido, por prescrição segura e correta dos medicamentos, pode depender da leitura e da compreensão adequadas do conteúdo de uma bula (LYRA JUNIOR, 2010).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a bula é um documento legal sanitário que fornece informações e orientações sobre os medicamentos, necessárias para o uso seguro e para o tratamento eficaz. Ela pode ser de dois tipos: bula para o paciente, que é aquela destinada ao paciente, com termos mais acessíveis e diretos; e bula para o profissional da saúde, que é aquela destinada ao profissional, com termos mais técnicos e informações mais complexas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015a).

As bulas dos medicamentos assumem papel de grande importância acerca do acesso à informação na área da saúde, pois constituem o principal material informativo disponível a pacientes. Tais documentos fornecem informações pertinentes à promoção do uso racional

dos fármacos, alertam para os riscos associados à automedicação, para a importância da continuidade do tratamento, para a necessidade de prescrição médica e empreendem um trabalho educativo em relação aos usuários (HAMMERSCHMIDT; SPINILLO, 2014).

Gestores de políticas de saúde pública, de organizações técnico-científicas, de organizações não-governamentais e de órgãos de regulação nacionais e internacionais, preocupados com os crescentes efeitos nocivos do consumo de medicamentos na saúde dos cidadãos (CARPENTER, 2010; HAWTHORNE, 2005) estão cada vez mais atentos às escolhas feitas pela indústria farmacêutica em relação à forma farmacêutica (comprimido, cápsula, loção, creme, etc) e os excipientes que podem pôr em risco tanto a eficácia quanto à segurança no uso de uma nova substância lançada no mercado (BATES et al., 2001; FRIEDHOFF, 2009; WOLFE; SASICH; LURIE, 2005)

Frente aos interesses humanitários, em cenário internacional, várias ações já foram desencadeadas, com destaque para: (1) a formulação do princípio da atenção ou do cuidado farmacêutico (HEPLER; STRAND, 1990; WHO, 1993), em que o profissional farmacêutico passa a assumir um papel mais ativo de promoção da saúde por meio da interação direta com o paciente para resolver ou prevenir problemas relacionados à farmacoterapia prescrita, e (2) o aprimoramento do processo regulatório da bula de medicamento (CARPENTER, 2010; FRIEDHOFF, 2009; HAWTHORNE, 2005), visto que esse documento impresso, imprescindível no consumo de um medicamento, fornece informações ordenadas segundo normas específicas sobre sua composição química, precauções, advertências, cuidados, formas de ministrá-lo e prepará-lo antes do uso.

No Brasil, o processo regulatório da bula de medicamento deve acompanhar a regulamentação vigente, como a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 8 de setembro de 2009 da Anvisa, norma fundamental, pois estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. De acordo com esta legislação, as bulas dos medicamentos devem ser disponibilizadas no Bulário Eletrônico da Anvisa, com conteúdo atualizado no mercado, obedecendo o estabelecido nesta Resolução, quanto à forma e ao conteúdo das bulas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

O Bulário Eletrônico da Anvisa foi desenvolvido para facilitar o acesso rápido e gratuito pela população e por profissionais de saúde às bulas de medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015b).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A DOENÇA

O Vírus da Imunodeficiência Humana prejudica o sistema imunológico do portador, destruindo os glóbulos brancos, que são responsáveis pelo combate às infecções do organismo, o que pode aumentar o risco de infecções graves ou mesmo certos tipos de câncer. A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é a fase final da infecção pelo HIV (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2016).

A Aids é uma retrovirose que pode ser transmitida principalmente por via sexual e parenteral e que, no decorrer de sua história natural, causa depleção de linfócitos T CD4+, com conseqüente queda da imunidade e predisposição para doenças oportunistas graves (SOUSA; PINTO JÚNIOR, 2016).

Além das relações sexuais sem proteção com pessoa infectada, a transmissão também pode se dar pelo compartilhamento de agulhas contaminadas ou através do contato direto com o sangue de uma pessoa infectada. As grávidas podem ainda transmitir o vírus ao bebê durante a gravidez ou no parto (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2016).

Existem dois tipos de vírus HIV causadores da Aids, o HIV-1 e o HIV-2. Esses vírus compartilham entre si muitas semelhanças, incluindo mecanismos intracelulares de replicação, modos de transmissão (contato sexual, compartilhamento de agulhas e transfusão sanguínea) e conseqüências clínicas (NYAMWEYA et al., 2013).

Com a progressão da doença, as pessoas infectadas pelo vírus HIV-2 tornam-se suscetíveis às mesmas infecções oportunistas daquelas infectadas com o HIV-1. Apesar das semelhanças já descritas, existem grandes diferenças entre as infecções causadas por estes dois vírus. A compreensão das diferenças ajuda a entender não só a patologia de cada infecção, mas também a questão mais ampla da patogênese do HIV, que permanece incompletamente compreendida, auxiliando no desenvolvimento de uma vacina eficaz. A principal diferença clínica entre as duas infecções é que a progressão para a imunodeficiência ocorre mais lentamente na infecção pelo HIV-2 em comparação com o HIV-1 (NYAMWEYA et al., 2013).

Os chamados não-progressores a longo prazo, são pessoas soropositivas que não precisam fazer tratamento com antirretrovirais, pois se mantêm livres de sintomas e possuem valores de linfócitos T CD4+ superiores a 500 células/mm³ durante, pelo menos, oito anos

após a infecção pelo vírus (MADEC et al., 2009). Os não-progressores de longo prazo são observados mais frequentemente no HIV-2 (NYAMWEYA et al., 2013).

Geograficamente, enquanto o HIV-1 ocorre em todo o mundo, o HIV-2 está principalmente restrito à África Ocidental e às comunidades da Europa com ligações socioeconômicas com a África Ocidental, como Portugal. Esta diferença na epidemiologia se relaciona principalmente com a maior infecciosidade do HIV-1, que é mais facilmente transmitido (NYAMWEYA et al., 2013).

O aumento dramático de HIV/Aids mobilizou uma coordenação rápida e impressionante entre organizações governamentais, acadêmicas e do setor privado para identificar o vírus e desenvolver novos tratamentos. Existe grande potencial dessas entidades para desenvolver terapias a fim de mitigar doenças secundárias e melhorar a qualidade de vida do paciente (KINCH; PATRIDGE, 2014).

O vírus HIV pode ficar latente por longo período até o aparecimento da Aids, no entanto, a tendência com as profilaxias e os tratamentos existentes é de que as pessoas infectadas pelo HIV permaneçam indefinidamente nesta condição, sem necessariamente preencherem os critérios de definição de caso de Aids (BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2001).

O Brasil, em consequência de sua política de acesso universal, teve uma queda acentuada na taxa de mortalidade associada à Aids. O país hoje tem uma das maiores coberturas de tratamento antirretroviral entre os países de média e baixa renda, com mais da metade (64%) das pessoas vivendo com HIV e recebendo terapia antirretroviral, enquanto que a média global em 2015 foi de 46% (UNAIDS, 2016).

No Brasil, a Aids é uma doença de notificação compulsória. Os dados sobre ela são registrados por diferentes sistemas de informações, sendo o mais importante o banco de dados de vigilância proveniente do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Outros sistemas envolvidos na vigilância da Aids incluem o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos T CD4+/T CD8+ e Carga Viral (Siscel), o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (Sim) (SOUSA; PINTO JÚNIOR, 2016).

2.2 A ORIGEM DO HIV/AIDS

Os primeiros casos de Aids no mundo foram relatados pela primeira vez, em 1981, entre homens homossexuais e brancos nas cidades de Los Angeles e de Nova York (FRIEDMAN-KIEN et al., 1981).

Outros casos foram relatados na cidade de São Francisco, também entre a população de homossexuais brancos do sexo masculino. No ano seguinte, em 1982, foram relatados casos entre haitianos, população negra, residentes em Miami. Neste mesmo ano, os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos nomearam quatro "grupos de risco" para infectados pelo HIV: os homossexuais, os viciados em heroína, os hemofílicos e os haitianos. Diante desse contexto, o estigma e a discriminação conferidos aos haitianos como um todo foram severos e imediatos (KAGAAYI; SERWADDA, 2016).

A primeira indicação de que esta doença existia na África, continente com maior incidência de casos, vem da Bélgica em 1983, onde um número de imigrantes do Congo, que procuraram por tratamento médico foram diagnosticados com Aids (FEREMANS et al., 1983). Posteriormente, foram notificados mais casos entre a população africana proveniente de outras cidades europeias. Essas observações levaram os pesquisadores a voltar sua atenção para a África (KAGAAYI; SERWADDA, 2016).

Muitos profissionais de saúde africanos achavam que a Aids se limitava a homens homossexuais masculinos brancos norte-americanos, quando a causa da Aids ainda não era bem compreendida. A elevada mortalidade e morbidade e a maior visibilidade do número de vítimas de Aids nas comunidades criaram muita preocupação pública e, posteriormente, muitos governos da África Oriental e Central foram obrigados a agir (ROBINSON et al., 1997).

O estabelecimento de programas de controle de Aids e uma mobilização de fundos para controlar a epidemia começaram a surgir. Houve uma quantidade significativa de esforços e recursos destinados para a investigação da Aids na África. Uma série de esforços de pesquisa foram focados na compreensão da dinâmica da transmissão do HIV, a fim de se encontrar potenciais intervenções (ROBINSON et al., 1997).

No Brasil, o primeiro caso surgiu em 1980, em São Paulo, porém foi notificado pela primeira vez em 1983, quando descoberto e definido como Aids. No final da década de 80, os indicadores epidemiológicos do país já eram alarmantes, comparados a países do sul da África, onde eram detectados os maiores índices da doença. Assim iniciou grande temor

devido à velocidade com que a doença se espalhava no Brasil, levando a acreditar em um grande impacto na economia e na saúde do país (PUORRO, 2015).

2.3 EPIDEMIOLOGIA DO HIV/AIDS

Desde a década de 90, avanços consideráveis foram obtidos na assistência aos pacientes com HIV/Aids, sendo a descoberta e o aperfeiçoamento da terapia antirretroviral potente, do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), os fatores que mais tiveram impacto no prognóstico e na epidemiologia da doença (SOUSA; PINTO JÚNIOR, 2016).

A base de dados de casos de Aids notificados, embora importante para o mapeamento epidemiológico da doença, possibilitando comparações mundiais, apresenta limitações, sobretudo na vigência dos avanços da terapia antirretroviral. Essa situação acarreta distorções na interpretação da evolução da epidemia, com sérias consequências para atividades de planejamento das ações de prevenção e assistência (BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2001).

Além dos sistemas de notificação envolvidos na vigilância da Aids, a epidemiologia da doença também é monitorada por estudos descritivos realizados regularmente, como os estudos de parturientes e conscritos, e aqueles sobre comportamento, atitude e prática em estratos populacionais específicos (SOUSA; PINTO JÚNIOR, 2016).

Segundo estimativas do Programa Conjunto das Nações Unidas Sobre HIV/Aids, o Brasil é o país mais populoso da América Latina e também o que mais concentra casos de novas infecções por HIV na região. O país responde por 49% das novas infecções, enquanto que o México responde por 13% das novas infecções (UNAIDS, 2017b).

De acordo com o relatório do UnaidS divulgado em junho de 2017, as estimativas sobre a epidemia de HIV e Aids no Brasil em 2016 foram:

- 830.000 pessoas vivendo com HIV;
- 48.000 novas infecções pelo HIV;
- 14.000 mortes relacionadas à Aids.

Conforme apresentado no quadro 1 e de acordo com os relatórios do UnaidS em 2017, no decorrer dos anos, o acesso à terapia antirretroviral vem crescendo progressivamente, tendo o número de pessoas com acesso aos medicamentos antirretrovirais praticamente

triplicado de 2010 para 2017. Em 2010 existiam 7,7 milhões de pessoas em tratamento e em 2017 chegou a 20,9 milhões de pessoas utilizando antirretrovirais (UNAIDS, 2017b).

Quadro 1. Estimativa mundial da epidemia de Aids de 2000 a 2017

	2000	2005	2010	2012	2013	2014	2015	2016*/Junho 2017
Pessoas vivendo com HIV	27,7 milhões [23,2 milhões– 32,3 milhões]	31,0 milhões [26,0 milhões– 36,3 milhões]	33,2 milhões [27,6 milhões– 39,2 milhões]	34,3 milhões [28,5 milhões– 40,3 milhões]	34,9 milhões [29,0 milhões– 40,9 milhões]	35,5 milhões [29,5 milhões– 41,6 milhões]	36,1 milhões [30,2 milhões– 42,2 milhões]	36,7 milhões [30,8 milhões– 42,9 milhões]
Novas infecções por HIV (total)	3,0 milhões [2,6 milhões– 3,4 milhões]	2,5 milhões [2,2 milhões– 2,8 milhões]	2,2 milhões [1,9 milhão– 2,4 milhões]	2,1 milhões [1,8 milhão– 2,3 milhões]	2,0 milhões [1,7 milhão– 2,3 milhões]	2,1 milhões [1,9 milhão– 2,4 milhões]	1,9 milhão [1,6 milhão– 2,2 milhões]	1,8 milhão [1,6 milhão– 2,1 milhões]
Novas infecções por HIV (com idade 15+)	2,5 milhões [2,2 milhões– 2,9 milhões]	2,1 milhões [1,8 milhão– 2,3 milhões]	1,9 milhão [1,6 milhão– 2,1 milhões]	1,8 milhão [1,6 milhão– 2,0 milhões]	1,8 milhão [1,5 milhão– 2,0 milhões]	1,7 milhão [1,5 milhão– 2,20 milhões]	1,7 milhão [1,5 milhão– 2,0 milhões]	1,7 milhão [1,4 milhão– 1,9 milhão]
Novas infecções por HIV (com idade 0–14)	460 000 [370 000– 540 000]	430 000 [340 000– 510 000]	300 000 [230 000– 370 000]	270 000 [250 000– 190 000]	220 000 [160 000– 280 000]	190 000 [130 000– 260 000]	170 000 [110 000– 240 000]	160 000 [100 000– 220 000]
Mortes relacionadas à AIDS	1,5 milhão [1,2 milhão– 1,8 milhão]	1,9 milhão [1,7 milhão– 2,2 milhões]	1,5 milhão [1,3 milhão– 1,7 milhão]	1,3 milhão [1,1 milhão– 1,5 milhão]	1,2 milhão [1,0 milhão– 1,4 milhão]	1,1 milhão [940 000– 1,3 milhão]	1,1 milhão [880 000– 1,3 milhão]	1,0 milhão [830 000– 1,2 milhão]
Pessoas com acesso à terapia antirretroviral	685 000 [600 000– 710 000]	2,056 milhões [1,8 milhão – 2,1 milhões]	7,7 milhões [6,8 milhões– 8,0 milhões]	11,2 milhões [9,8 milhões– 11,6 milhões]	13,1 milhões [11,6 milhões– 13,7 milhões]	15,1 milhões [13,3 milhões– 15,7 milhões]	17,1 milhões [15,1 milhões– 17,8 milhões]	19,5 milhões [17,2 milhões– 20,3 milhões] / *20,9 milhões [18,4 milhões– 21,7 milhões]
Recursos disponíveis para HIV (países de baixa - e média - renda)	US\$ 4,8 bilhões*	US\$ 9,4 bilhões*	US\$ 15,9 bilhões*	US\$ 18,8 bilhões*	US\$ 19,5 bilhões**	US\$ 19,2 bilhões**	US\$ 19,0 bilhões**	US\$ 19,1 bilhões**

* Inclui países classificados como de baixa - e média - renda pelo Banco Mundial na classificação de 2012.

** Inclui países classificados como de baixa - e média - renda pelo Banco Mundial na classificação de 2013.

Fonte: UNAIDS, 2017b.

De acordo com o quadro 1, em 2016, as mortes relacionadas à AIDS caíram pela metade desde 2005, de 1,9 milhão em 2005 para 1 milhão em 2016. Dados sobre novas infecções por HIV em crianças demonstram que cerca de 76% das mulheres grávidas que vivem com HIV tiveram acesso a medicamentos antirretrovirais em 2016, contra 47% em 2010, pois o número de novas infecções em crianças de 0-14 anos diminuiu pela metade, de 300.000 em 2010 para 160.000 em 2016 (UNAIDS, 2017a).

O relatório do UnAids em 2017 também demonstra que, globalmente, as novas infecções por HIV estão em declínio, mas não no ritmo necessário para alcançar as metas globais. Mundialmente, as novas infecções por HIV (total) diminuiram 16% de 2010 para 2016, de 2,2 milhões para 1,8 milhão, no entanto, crescimentos alarmantes de novas infecções por HIV foram observados na Europa Oriental e Ásia Central (UNAIDS, 2017a).

Apesar da expressiva queda na morbidade e mortalidade da Aids com a introdução da terapia antirretroviral, como destacado no quadro 1, no Brasil pouco tem sido investigado sobre a proporção de pessoas vivendo com HIV e Aids e sobre seu estado sorológico,

continuando o ciclo de propagação da doença. Estima-se que cerca de um terço da população que vive com HIV e Aids no país, não tenha a primeira contagem de linfócitos T CD4+, não se beneficiando de tratamento imediato (SZWARCOWALD; PASCOM; SOUZA JÚNIOR, 2015).

Tais dados exortam os países a continuarem no processo de aceleração da resposta para prevenção, para testagem e para tratamento do HIV, com o objetivo de pôr fim à epidemia de Aids que ameaça a saúde pública, possibilitando que as gerações futuras vivam livres do HIV (UNAIDS, 2017b).

2.4 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Medicamentos antirretrovirais são produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade de uso no tratamento das infecções causadas por retrovírus, principalmente do vírus HIV (REIS, 2012).

O primeiro medicamento desenvolvido para o tratamento de HIV/Aids foi a zidovudina, mais conhecido como AZT, que foi aprovado em março de 1987, cerca de seis anos após o primeiro relato de Aids. A rápida aprovação da zidovudina e terapias subsequentes resultou de uma combinação de pesquisas fundamentais, vantagens regulatórias, reutilização de drogas e colaborações construtivas com grupos de defensores dos portadores de HIV/Aids. Cada um destes fatores desempenhou um papel fundamental no desenvolvimento de novos medicamentos (KINCH; PATRIDGE, 2014).

Segundo Reis (2012), existem seis principais subclasses de ARV disponíveis. O quadro 2 apresenta essas subclasses com seus respectivos mecanismos de ação e exemplos desses medicamentos.

Quadro 2. Subclasses dos medicamentos ARV e seus respectivos mecanismos de ação
(continua)

SUBCLASSES	FARMACODINÂMICA	MEDICAMENTOS
Inibidores da Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN)	Atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Age tornando essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza.	Zidovudina, abacavir, didanosina, estavudina, lamivudina e tenofovir

Quadro 2. Subclasses dos medicamentos ARV e seus respectivos mecanismos de ação
(conclusão)

SUBCLASSES	FARMACODINÂMICA	MEDICAMENTOS
Inibidores da Transcriptase Reversa Não análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Bloqueiam diretamente a ação da enzima transcriptase reversa e a multiplicação do vírus.	Efavirenz, nevirapina e etravirina
Inibidores de Protease (IP)	Atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.	Fosamprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir/r, nelfinavir, ritonavir e saquinavir
Inibidores de Fusão (IF)	Impedem a entrada do vírus na célula impedindo sua reprodução.	Enfuvirtida
Inibidores da Integrase (II)	Bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (genoma celular). Desta forma, ele inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.	Dolutegravir, raltegravir
Inibidores de entrada ou Inibidores de Quimiocinas (IQ) (inibidores CCR5 e CXCR4)	São antagonistas do correceptor CCR5. Liga-se seletivamente ao receptor de quimiocina humana CCR5, prevenindo a entrada do HIV-1 CCR5-trópico nas células.	Maraviroque

Fonte: elaboração própria, adaptado (REIS, 2012 e AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016c).

Nos diferentes países do mundo, a utilização da TARV é norteada por diretrizes terapêuticas que vêm se modificando ao longo do tempo, incorporando novos medicamentos e estratégias de tratamento. A recomendação é de se iniciar a TARV para os pacientes assintomáticos com uma contagem de células T CD4+ menor ou igual a 500 células/mm³ e orientação de estimular o tratamento para todos independentemente da contagem de linfócitos T CD4+ (CARDOSO, 2014).

O uso inadequado dos antirretrovirais permite que a replicação viral ocorra na corrente sanguínea, favorecendo a seleção de vírus resistente. Inúmeros fatores estão envolvidos no desenvolvimento de falha terapêutica, incluindo falta de potência da combinação ARV utilizada, má adesão à TARV e aquisição da infecção com transmissão de vírus resistentes, com conseqüente falha viral e seleção de cepas virais mutantes (CARDOSO, 2014).

A gestão do tratamento com base na resistência aos medicamentos ARV é uma lacuna crítica de conhecimento, particularmente porque os programas antirretrovirais amadurecem e as diferenças na administração e na distribuição da terapia antiretroviral em ambos os

contextos não permitem a aplicação direta de respostas políticas padrão (BERTAGNOLIO et al., 2013).

Por exemplo, ao contrário do modelo individualizado de gestão de pacientes adotado em ambientes de alta renda, como Europa e América do Norte, a maioria dos países de baixa e média renda adotou uma abordagem de saúde pública para o tratamento do HIV, com base em uma terapia de primeira linha padronizada para todos os pacientes iniciando ARV e um regime de segunda linha para o paciente com falha terapêutica (BERTAGNOLIO et al., 2013).

Isso mostra que, embora um vasto arsenal de medicamentos esteja disponível em países ricos, muitas vezes há poucas oportunidades de terapia individualizada com base em resultados de testes de resistência. Além disso, o teste de carga viral geralmente não está disponível na maioria dos países de baixa e média renda, e o monitoramento terapêutico é frequentemente realizado usando critérios clínicos e de contagem de linfócitos T CD4+ (BERTAGNOLIO et al., 2013).

No Brasil, esquemas iniciais de TARV (1ª linha) são compostos de duas classes de ARV, geralmente dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos associados a um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo ou a um inibidor da protease (CARDOSO, 2014).

Usualmente o esquema de 1ª linha deve ser composto por tenofovir (TDF), associado a lamivudina (3TC), ambos ITRN, e efavirenz (EFV), um ITRNN, na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível (BRASIL, 2016a).

Para os casos em que o esquema TDF + 3TC + EFV esteja contraindicado, deve-se substituir tenofovir por zidovudina (AZT), fazendo o esquema zidovudina associado a lamivudina, ou por abacavir (ABC) quando há contraindicação a zidovudina e ao tenofovir, ou ainda por didanosina (DDI), caso haja contraindicação a zidovudina, abacavir e tenofovir (BRASIL, 2016a). O quadro 3 demonstra a terapia de 1ª linha usual e as alternativas de uso em caso de contraindicações da terapia de 1ª linha.

Quadro 3. Esquema de terapia inicial (1ª linha) e alternativas ao uso do TDF

Terapia inicial (1ª linha)	Alternativas ao uso do TDF	
TDF + 3TC + EFV	Contraindicação ao TDF	1ª opção AZT
	Contraindicação ao TDF e AZT	2ª opção ABC
	Contraindicação ao TDF, AZT e ABC	3ª opção DDI

Fonte: elaboração própria, adaptado (BRASIL, 2017b)

Nos estudos recentes realizados nos países em desenvolvimento, verificou-se que a taxa de falha viral à TARV de 2ª linha é alta, estando associada à exposição prévia aos ARV e à baixa adesão ao tratamento (CARDOSO, 2014), sendo esta última considerada uma das causas mais frequentes de falha virológica, relacionando-se à complexidade posológica e à ocorrência de efeitos adversos, devendo ser abordada em todos pacientes em falha (BRASIL, 2016a).

Em estudo conduzido pelo MS, foi encontrado aumento expressivo na taxa global de resistência aos tratamentos usuais de 1ª linha no Brasil. A mutação mais encontrada nesse estudo foi a K103N/S, que confere resistência ao efavirenz. Isso demonstra que o uso maciço desse ARV em 1ª linha de tratamento resulta em importante impacto na seleção desta mutação e aponta para uma menor efetividade de esquemas que utilizam efavirenz em 1ª linha (BRASIL, 2016a).

As conclusões desse estudo foram que a eficácia e a segurança dos ARV melhoraram substancialmente com a introdução de novas subclasses de ARV, como a dos inibidores de integrase. O estudo em questão mostrou que o uso do dolutegravir ou raltegravir (terapia de 3ª linha) para pacientes virgens de tratamento, melhorou a eficácia e a tolerabilidade em comparação aos regimes com efavirenz (BRASIL, 2016a).

Além disso, já se preconiza há alguns anos, em importantes *guidelines* internacionais, o uso de medicamentos da classe dos inibidores de integrase para compor esquemas de 1ª linha. A OMS inclusive passou a recomendar o ARV dolutegravir (DTG)² para compor esquemas de 1ª linha de tratamento. O uso de darunavir é também considerado pelos mais importantes *guidelines* internacionais como ótima opção para 2ª linha de tratamento (BRASIL, 2016a).

O Brasil foi um dos primeiros países, dentre os de baixa e média renda, a fornecer tratamento gratuito para pessoas que viviam com Aids através do SUS (UNAIDS, 2016).

Em 1996, houve importante mobilização da sociedade civil organizada, da academia e das instituições públicas de saúde, propiciando a promulgação da Lei Federal 9313/96. Considerada marco legal do acesso universal ao tratamento da Aids no Brasil, a referida Lei estabeleceu que o tratamento é de responsabilidade do Governo Federal, garantindo assim o acesso à TARV no país a todas as pessoas que a necessitam (HALLAL et al., 2013).

²Dolutegravir: representa uma nova geração de inibidores de integrase com melhor perfil farmacocinético, que possibilita dosagem única diária e apresenta potencial para maior barreira genética com relação à resistência (NUNES, 2016).

O SUS distribui atualmente 22 medicamentos da classe dos ARV. A implementação da TARV tem por objetivo diminuir a morbidade e a mortalidade das Pessoas Vivendo com HIV e Aids (PVHA) e melhorar a qualidade e a expectativa de vida delas e não erradicar a infecção pelo HIV (BRASIL, 2016c).

O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) do MS destina-se à garantia do acesso equitativo a medicamentos e insumos, para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de doenças e agravos de perfil endêmico, com importância epidemiológica, impacto socioeconômico ou que acometem populações vulneráveis, contemplados em programas estratégicos de saúde do SUS, como o PN-DST/Aids. A lista de doenças e agravos do Cesaf e seus respectivos medicamentos é baseada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) (BRASIL, 2015a). O quadro 4 contempla os 22 medicamentos da classe dos ARV que são distribuídos pelo SUS.

Quadro 4. Lista de medicamentos para o tratamento de HIV/Aids do Cesaf

(continua)

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA (DCB)	CONCENTRAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA
Darunavir	75 mg	comprimido
	150 mg	comprimido
	300 mg	comprimido
	600 mg	comprimido
Didanosina	250 mg	cápsula dura de liberação retardada
	400 mg	cápsula dura de liberação retardada
	4g	pó para preparação extemporânea + suspensão antiácida
Efavirenz	200 mg	cápsula
	30 mg/mL	solução oral
	600 mg	comprimido revestido
Enfuvirtida	90 mg/mL	pó liofilizado para solução injetável
Estavudina	1 mg/mL	pó para solução oral
Etravirina	100 mg	comprimido
Fosamprenavir	50 mg/mL	suspensão oral
	700 mg	comprimido
Fumarato de tenofovir desoproxila	300 mg	comprimido revestido
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	300 mg + 300 mg	comprimido revestido
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina + efavirenz	300 mg + 300 mg + 600 mg	comprimido

Quadro 4. Lista de medicamentos para o tratamento de HIV/Aids do Cesaf
(conclusão)

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA (DCB)	CONCENTRAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA
Lamivudina	10 mg/mL	solução oral
	150 mg	comprimido revestido
Lopinavir + ritonavir	100 mg + 25 mg	comprimido
	200 mg + 50 mg	comprimido
	80 mg/mL + 20 mg/mL	solução oral
Maraviroque	150 mg	comprimido revestido
Nevirapina	10 mg/mL	suspensão oral
	200 mg	comprimido
Raltegravir	100 mg	comprimido mastigável
	400 mg	comprimido revestido
Ritonavir	100 mg	cápsula mole ou comprimido
	80 mg/mL	solução oral
Saquinavir	200 mg	cápsula mole
Sulfato de abacavir	20 mg/mL	solução oral
	300 mg	comprimido
Sulfato de atazanavir	200 mg	cápsula dura
	300 mg	cápsula dura
Talidomida*	100 mg	comprimido
Tipranavir	100 mg/mL	solução oral
	250 mg	cápsula mole
Zidovudina	10 mg/mL	solução oral
	10 mg/mL	solução injetável
	100 mg	cápsula dura
Zidovudina + lamivudina	300 mg + 150 mg	comprimido revestido

Fonte: elaboração própria, adaptado (BRASIL, 2015a).

O sistema de dispensação dos ARV segue normas padronizadas pelo PN-DST/Aids, e somente as farmácias dos serviços de assistência especializada credenciados são autorizadas a distribuir os medicamentos, sendo denominadas de unidades dispensadoras de medicamentos.

*O medicamento talidomida pertence à classe terapêutica dos medicamentos hansenostáticos e não à classe dos antirretrovirais. Por este motivo o mesmo não será considerado nos resultados desta pesquisa.

Os pacientes com indicação para iniciar a terapia ARV devem ser notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação e cadastrados no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos da farmácia, onde são orientados em relação ao esquema prescrito (GOMES et al., 2009).

De acordo com os dados do MS, a respeito do tratamento de HIV e Aids, o Brasil registrou, em 2015, recorde no número de pessoas em tratamento: 81 mil brasileiros começaram a se tratar, um aumento de 13% em relação a 2014, quando 72 mil pessoas aderiram aos medicamentos. De 2009 a 2015, o número de pessoas em tratamento no SUS aumentou 97%, passando de 231 mil para 455 mil pessoas. Isso significa que, em seis anos, o país praticamente dobrou o número de brasileiros que fazem uso de antirretrovirais (BRASIL, 2016b).

Outro avanço importante é a supressão viral: 91% dos brasileiros adultos vivendo com HIV e Aids, em tratamento há pelo menos 6 meses, já apresentam carga viral indetectável no organismo, ou seja, não transmitem mais o vírus para outros. Esse resultado também significa que o Brasil já atingiu uma das três metas 90-90-90, pactuadas pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids, que são testar 90% das pessoas vivendo com HIV e Aids, tratar 90% destas e conseguir que 90% dessas pessoas tenham carga viral indetectável até 2020 em todo o mundo (BRASIL, 2016b).

O Brasil adotou novas estratégias para frear a epidemia de Aids, oferecendo tratamento a todas as pessoas vivendo com HIV, independentemente de seu estado imunológico, simplificando e descentralizando o tratamento antirretroviral. Entre as novas estratégias para a prevenção da transmissão do HIV destacam-se: o uso do Tratamento como Prevenção (TCP), em inglês *Treatment as Prevention* (TASP), a Profilaxia Pós-Exposição (PEP) e a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) (UNAIDS, 2016).

No TASP, o uso de medicamentos antirretrovirais, que estão divididos em cinco subclasses de ARV, faz com que as pessoas que vivem com HIV/Aids alcancem a chamada “carga viral indetectável”. As evidências científicas também mostram que pessoas vivendo com HIV/Aids que possuem carga viral indetectável, além de ganharem uma melhora significativa na qualidade de vida têm uma chance muito menor de transmitir o vírus à outra pessoa (UNAIDS, 2016).

Já a PEP é a utilização da medicação ARV após qualquer situação em que exista o risco de contato com o vírus HIV. A medicação age impedindo que o vírus se estabeleça no organismo, desde que o tratamento seja iniciado em até 72 horas após a exposição (UNAIDS,

2016). A PEP consiste em 28 dias consecutivos de uso dos ARV fumarato de tenofovir desoproxila, lamivudina e sulfato de atazanavir/ritonavir (FIOCRUZ, 2016).

A PrEP associa dois medicamentos ARV, o tenofovir e a emtricitabina em uma única pílula. A ideia é que pessoas com maior risco de contrair o vírus HIV tomem um comprimido de PrEP antes da relação sexual ou de forma rotineira, diariamente, para se prevenir contra a infecção por HIV (BRASIL, 2017d).

Segundo o novo protocolo de tratamento da OMS, a PrEP deve ser considerada pelos países, em suas políticas públicas, como alternativa de prevenção voltada a populações com “risco substancial de infecção pelo HIV”. Cada país, de acordo com a forma como a epidemia se manifesta na população, define quais grupos estão em situação de “risco substancial”. O Brasil chama esses segmentos de populações-chave, que são: homossexuais do sexo masculino, profissionais do sexo e usuários de drogas injetáveis (BRASIL, 2017d).

Os estudos da PrEP estão sendo conduzidos no Brasil desde 2016, na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e na Universidade Federal da Bahia (UFBA) por meio de uma parceria do Brasil com a Unitaid, organização que financia projetos inovadores de enfrentamento ao HIV e outras doenças (BRASIL, 2017d).

Segundo o MS a PrEP é eficaz e oferece um grau de proteção contra a infecção pelo HIV superior a 90%, quando tomada regularmente. A maioria dos usuários não apresenta reações adversas e, quando apresentam, estas tendem a desaparecer com o tempo. Os casos de seleção de cepas resistentes ocorreram em pessoas que utilizaram a PrEP quando já infectadas, por isso a importância do usuário realizar o teste anti-HIV em todas as consultas. Cabe ressaltar que a PrEP não protege contra outras IST ou hepatites virais (BRASIL, 2017a).

A adesão ao tratamento com ARV é uma das grandes dificuldades encontradas pelos usuários, pois interfere diretamente na sua rotina. Quando o paciente não segue todas as recomendações médicas, o HIV, vírus causador da Aids, pode ficar resistente aos medicamentos ARV e isso diminui as alternativas de tratamento. O paciente deve estar bem informado sobre o progresso do tratamento, os possíveis efeitos colaterais e o que fazer para amenizá-los. Para isso, o usuário precisa alertar o médico sobre as dificuldades que possam surgir, além de tirar todas as dúvidas e conversar abertamente com a equipe de saúde (BRASIL, 2013b).

2.5 PRODUÇÃO ANTIRRETROVIRAL NO BRASIL

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), criada pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. Os medicamentos ARV fazem parte do Cesaf, que possui financiamento e aquisição centralizados pelo MS em uma logística própria de funcionamento (SILVEIRA et al., 2016).

A Conitec assessora o MS na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde. Atua também na definição e alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), conforme o interesse para o SUS. Nesse processo, a Avaliação Tecnológica em Saúde (ATS) é utilizada e objetiva auxiliar a tomada de decisão de forma crítica, fundamentada na melhor evidência farmacológico-clínica. Para avaliação da substituição de determinada tecnologia, a Conitec leva em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e custos, em relação às tecnologias já existentes (SILVEIRA et al., 2016).

As fragilidades existentes no campo da inovação tecnológica brasileira constituem um quadro de vulnerabilidade do sistema de saúde que consiste basicamente no risco que a sociedade brasileira corre por não ter condições suficientes de produzir medicamentos e garantir acesso adequado às demandas da população, e assim depender excessivamente de fornecedores internacionais (REZENDE, 2013).

O PN-DST/Aids garante a distribuição gratuita e universal de ARV para o tratamento de HIV/Aids na rede pública de saúde. Tal distribuição é totalmente subsidiada pelo Tesouro Nacional, ou seja, faz parte do orçamento do MS. Mas, ao lado da distribuição, vem ganhando importância a produção nacional de medicamentos, que é apresentada como uma estratégia fundamental para a manutenção do programa de distribuição. Sobretudo a produção local dos ARV deu destaque internacional à forma como o Brasil está enfrentando a epidemia de HIV/Aids (GALVÃO, 2002).

Em 2015, 455 mil pacientes estavam em tratamento com os 22 medicamentos ARV distribuídos pelo SUS. O MS é responsável pela aquisição centralizada dos ARV. Com o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos, implementado em 1997 para o gerenciamento logístico dos ARV, as responsabilidades são compartilhadas entre as esferas Federal, Estadual e Municipal, visando o abastecimento adequado da rede pública de saúde (BRASIL, 2017c).

O Departamento de IST, Aids e Hepatite Virais do MS tem trabalhado para fortalecer a produção nacional e garantir a melhor negociação na compra de medicamentos importados (BRASIL, 2017c).

A indústria nacional de medicamentos teve seu marco na produção de ARV em 1993, quando começou a produção de zidovudina. O Brasil tem condições de produzir 11 ARV distribuídos no SUS. São eles: Sulfato de atazanavir (cápsulas de 200 mg e 300 mg); Didanosina (pó para preparação extemporânea); Efavirenz (comprimido de 600 mg); Estavudina (pó para solução oral); Lamivudina (comprimido de 150 mg e solução oral); Nevirapina (comprimido de 200 mg); Saquinavir (cápsula de 200 mg); Fumarato de tenofovir desoproxila (comprimido de 300 mg); Zidovudina (cápsula de 100 mg e soluções oral e injetável) e as associações lamivudina + zidovudina (comprimido de 300 mg + 150 mg) e fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina (comprimido de 300 mg + 300 mg) (BRASIL, 2017c).

O Complexo Tecnológico de Medicamentos de Farmanguinhos, principal laboratório público brasileiro em termos de fornecimento de medicamentos para o MS, inclusive no caso dos ARV (SANTOS, 2010), produz para distribuição 7 dos 22 antirretrovirais que compõem o coquetel contra a Aids. Esses antirretrovirais são: sulfato de atazanavir, efavirenz, fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, lamivudina, lamivudina + zidovudina, nevirapina e zidovudina (FIOCRUZ, 2014a).

Compondo o parque industrial público de medicamentos, o Brasil possui ainda o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (Lafepe), que é o segundo maior produtor de medicamentos ARV; a Fundação para o Remédio Popular (Furp), que é o laboratório farmacêutico oficial do Estado de São Paulo, vinculado à Secretaria de Saúde do Estado, sendo considerado o maior laboratório público em termos de capacidade produtiva; a Indústria Química do Estado de Goiás (Iquego), que é o único laboratório público da região Centro-Oeste; a Fundação Ezequiel Dias (Funed), que é um dos laboratórios públicos mais antigos do Brasil, pertencente ao Governo do Estado de Minas Gerais; e o Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas (Lifal) pertencente ao Governo do Estado de Alagoas, que é o menor dos seis laboratórios públicos fornecedores do PN-DST/Aids. O portfólio da maioria desses laboratórios é pouco diversificado em relação aos ARV, dedicando-se apenas àqueles ARV com maior demanda, com excessão de Farmanguinhos e do Lafepe (SANTOS, 2010).

Farmanguinhos também desenvolve pesquisas na busca por novas formulações. Além disso, é um dos protagonistas na recuperação das indústrias farmacêutica e farmoquímica

nacionais, por meio da implementação das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) (SIQUEIRA, 2014).

As PDP surgiram como uma ação estratégica do MS para auxílio do desenvolvimento do Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CEIS) no âmbito da produção de medicamentos estratégicos e aqueles de alto custo, aliada à política de acesso a medicamentos de qualidade. Esta iniciativa tem como um de seus objetivos contribuir para o desenvolvimento e inovação do parque fabril nacional de medicamentos, insumos farmoquímicos e biológicos, bem como favorecer a balança comercial do País por meio da disponibilização de medicamentos produzidos nacionalmente (REZENDE, 2013).

Os projetos de parceria envolvem a economia média de R\$ 1,8 bilhão/ano e economia de divisas de aproximadamente U\$ 1 bilhão/ano, ao final dos projetos. A viabilização da parceria se dá por meio da associação de pelo menos um laboratório público com um laboratório parceiro privado e uma farmoquímica nacional que realizam o desenvolvimento para então ocorrer a transferência de tecnologia de produção para o laboratório público (REZENDE, 2013).

O objetivo é absorver a tecnologia de novas formulações. Sendo assim, os laboratórios que detêm o domínio tecnológico, através do acordo de parceria, transferem a tecnologia para a produção do medicamento para empresas nacionais no prazo de até dez anos, dependendo da complexidade da tecnologia (FIOCRUZ, 2014a).

Dentre as principais atividades das PDP verificam-se o desenvolvimento do medicamento e do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) no país, a transferência de tecnologia para o laboratório público, a obtenção de registro concedido pela agência reguladora e a disponibilização de medicamentos a preços inferiores aos importados obtidos nas aquisições públicas realizadas pelo MS (REZENDE, 2013).

2.6 BULAS DOS MEDICAMENTOS

De acordo com o conceito da Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015a), a bula é um documento legal sanitário que fornece informações e orientações sobre medicamentos necessárias para o uso seguro e um tratamento eficaz. Ela pode ser de dois tipos: bula para o paciente, que é aquela destinada ao paciente, com termos mais acessíveis e diretos e bula para o profissional da saúde, que é aquela destinada ao profissional, com termos mais técnicos e informações mais complexas.

Por constituírem o principal material informativo disponível a pacientes, as bulas dos medicamentos, assumem papel de grande importância acerca do acesso à informação na área de saúde. Tais documentos fornecem informações pertinentes à promoção do uso racional dos fármacos, alertam para os riscos associados à automedicação, para a importância da continuidade do tratamento, para a necessidade de prescrição médica e empreendem um trabalho educativo em relação aos usuários (HAMMERSCHMIDT; SPINILLO, 2014).

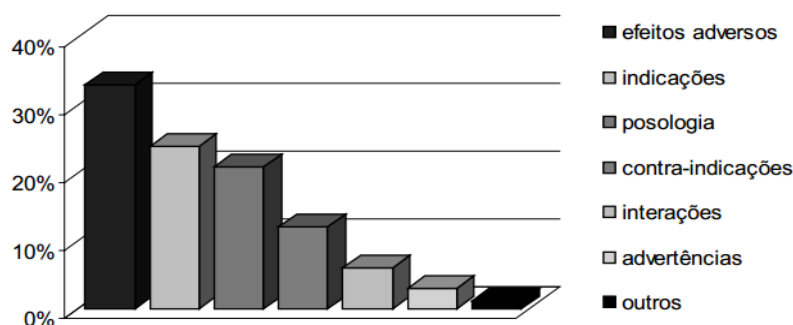
A legislação da União Europeia implementada em 1999, exige que a informação sobre medicamentos para pacientes seja fornecida dentro da embalagem de cada medicamento. De acordo com a lei europeia, a bula do medicamento deve ser escrita e fornecida pelo fabricante em conformidade com a legislação e inserida na embalagem do medicamento. Estas bulas devem conter todas as informações e características do produto e devem ser destinadas aos profissionais de saúde, bem como ao paciente, sendo esta última elaborada com linguagem compreensível ao usuário do medicamento. Desta forma, todas as informações, precauções e contraindicações devem ser incluídas na bula (NICOLSON et al., 2009).

No entanto, estudos europeus mostraram que as pessoas acham que as bulas não atendem às suas necessidades, e a maioria dos pacientes não leem as bulas dos medicamentos (NICOLSON et al., 2009).

Um estudo realizado na Dinamarca, país que também é regulado pelas leis europeias, mostrou que as bulas são uma importante fonte de informação sobre os medicamentos, especialmente sobre os efeitos colaterais, onde um terço dos pacientes afirmou terem parado de tomar a medicação devido aos efeitos colaterais que leram nas bulas e tiveram dificuldade em ler ou compreender os textos. Isso realça a importância que as bulas dos medicamentos possuem, podendo trazer consequências clínicas aos usuários na suspensão do tratamento (HORWITZ; REUTHER; ANDERSEN, 2009).

Uma pesquisa conduzida por acadêmicos do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, abordou aleatoriamente por meio de entrevistas, 70 voluntários com mais de 18 anos, em farmácias comerciais e postos de saúde da cidade de Curitiba, no Paraná. Destes entrevistados, 6% expressaram o motivo de lerem bulas de medicamentos e quais as partes que costumam ler. Dentre os que explicaram a razão de lerem bulas, 75% o fazem porque acham importante obter mais informações sobre o medicamento e 25% objetivam conferir se a prescrição está de acordo com o diagnóstico fornecido pelo médico. Dentre os itens mais lidos, percebe-se a maior preocupação dos usuários com os efeitos adversos do medicamento, seguido das indicações e posologia (PAULA, 2009). Os dados encontrados nesta pesquisa encontram-se no gráfico 1.

Gráfico 1. Itens lidos com maior frequência nas bulas



Fonte: PAULA, 2009.

Embora possa influenciar negativamente em alguns casos, a leitura dos efeitos adversos parece demonstrar a preocupação dos pacientes em conhecer as reações indesejáveis com as quais eles podem se deparar durante o tratamento. A leitura das indicações e posologia podem sugerir que o paciente tem a intenção de confirmar se a prescrição condiz com o diagnóstico e orientações médicas, no que diz respeito a esses fatores. Também é possível que as explicações médicas durante a consulta não tenham sido claras ou o paciente não se recorde de todas as orientações, e por essa razão busca as bulas para esclarecer suas dúvidas (PAULA, 2009).

Almeida et al. (2006), em estudo desenvolvido com moradores da cidade de Araraquara no estado de São Paulo, escolhidos aleatoriamente, baseou-se em perguntas acerca da utilização de medicamentos, tais como, os itens mais lidos na bula e dificuldades encontradas na leitura da bula, os quais avaliaram que as indicações apareceram em primeiro lugar, seguidos da posologia e contra-indicações. Nesta pesquisa, os efeitos adversos ficaram em quarto lugar, entre os itens lidos com mais frequência nas bulas.

Outro estudo mostrou que as informações sobre efeitos adversos, dirigidas ao paciente são complexas. A probabilidade de ocorrência desses efeitos e a sua influência na continuidade do tratamento não são devidamente esclarecidas. A insuficiência de informações sobre a frequência e gravidade dos efeitos adversos podem desorientar o paciente, deixando-o, muitas vezes, desnecessariamente preocupado com a possível ocorrência dos efeitos adversos mencionados (KERN, 1991).

Para que os pacientes usem os seus medicamentos com segurança e eficácia, é importante que os mesmos recebam informações de qualidade sobre o seu tratamento. Em toda a União Europeia, os medicamentos licenciados devem conter informações sobre os mesmos na forma de bula ao paciente, sendo normalmente esta a única fonte de informações que o usuário receberá sobre os seus medicamentos. No entanto, uma crítica comum às bulas

é que estas costumam ser muito negativas aos pacientes, concentrando informações demasiadas sobre efeitos colaterais e reações adversas, do que benefícios e eficácia do medicamento (DICKINSON et al., 2016).

Nos Estados Unidos, um sistema voluntário tem prevalecido desde a década de 70, após pressão da *Food and Drug Administration* (FDA) e dos consumidores (NICOLSON et al., 2009). Essas iniciativas voluntárias deram origem às bulas elaboradas por terceiros, tais como: a Farmacopeia dos Estados Unidos, a Associação Médica Americana e a Sociedade Americana de Sistemas Farmacêuticos de Saúde. O formato legislado não é a única forma de informação sobre medicamentos disponível aos pacientes, estes também podem receber informações adicionais dos profissionais de saúde, ou podem acessá-las de outras fontes como a internet, por exemplo. As bulas nos Estados Unidos são também geradas pelo computador das farmácias, com textos geralmente mais breves do que aqueles produzidos na Austrália e na Europa (RAYNOR, 2003).

No Brasil, a Anvisa determina que todo medicamento tenha uma bula para o profissional de saúde (mais complexa e técnica) e outra para o paciente, que traz a mesma informação escrita de forma simplificada (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016d).

As informações relativas a um medicamento devem orientar o paciente e o profissional de saúde, favorecendo o uso racional de medicamentos. As bulas devem ser elaboradas com alto padrão de qualidade, com informações imparciais e fundamentadas cientificamente, mesmo quando estiverem dispostas em linguagem simplificada (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

É importante ressaltar que a bula para o profissional de saúde não acompanha o medicamento, ficando disponível apenas no Bulário Eletrônico do site da Anvisa. O Bulário Eletrônico é um banco de dados de consulta às bulas de medicamentos, que pode ser acessado tanto por profissionais de saúde, como pela população em geral, para se obter informações contidas nos textos de bula dos medicamentos registrados e comercializados no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016d).

O impacto da informação sobre medicamentos produzida eletronicamente está começando a ser sentido. Na Austrália e nos Estados Unidos, a informação nas farmácias é o pilar dos consumidores, que também podem acessar informações oficiais e não-oficiais na internet (NICOLSON et al., 2009). Na Austrália, a legislação exige que a bula do fabricante esteja disponível para todos os medicamentos comercializados, sendo as mesmas geradas pelo

computador da farmácia. Para eles, este modelo de disponibilização das bulas permite que as mesmas sejam facilmente atualizadas (RAYNOR, 2003).

No Reino Unido, muitas bulas obrigatórias podem ser visualizadas *on-line* disponíveis em: www.emc.vhn.net e informações sobre o produto podem ser visualizadas nos chamados “Guias de Medicamentos”, disponíveis em: www.medicines.org.uk. Bulas de medicamentos geradas eletronicamente são consideradas vantajosas em termos da facilidade de atualização (NICOLSON et al., 2009).

Mesmo após várias alterações na legislação nacional e europeia na tentativa de aproximar o texto de bula do paciente, ainda há registros de problemas durante a leitura. Berg-Schmidt (2003) relata, por exemplo, que as maiores dificuldades para os leitores são interpretar o texto apresentado e lidar com muitas informações ao mesmo tempo.

Segundo pesquisas promovidas pela Anvisa, a bula dos medicamentos dirigida ao profissional de saúde e ao paciente, em ambos os casos apresenta problemas. A bula dirigida aos profissionais de saúde apresenta falhas em relação a pouca informação do conteúdo. Por outro lado, a bula dirigida ao paciente apresenta problemas que dificultam sua leitura e compreensão, principalmente por: tamanho da letra (muito pequena), excesso de informação e de termos técnicos, frases longas, complexas e confusas, excesso de nominalização e uso predominante da voz passiva (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009a).

A inteligibilidade das bulas é um fator essencial para a utilização racional e segura dos medicamentos após sua prescrição e dispensação na farmácia. As bulas permitem o acesso à informação fundamental sobre os medicamentos, sua administração e esclarecimento de dúvidas de uma forma autônoma (PIRES; VIGÁRIO; CAVACO, 2015).

As bulas dos medicamentos comercializados devem ser reavaliadas e harmonizadas em face da heterogeneidade e assimetria de informações destinadas ao paciente e aos profissionais de saúde (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

2.7 REGULAMENTAÇÃO DE BULAS DE MEDICAMENTOS

A Alemanha é considerada mundialmente uma importante referência no setor químico. O crescimento industrial do país, no final do século XIX, acelerou o desenvolvimento da indústria química, que passou a concentrar as pesquisas farmacêuticas nos seus próprios laboratórios. Entretanto, até 1961 não haviam leis que regulamentassem, entre outros aspectos, a produção ou os testes clínicos dos novos medicamentos, tampouco era obrigatória

a disponibilização de informações básicas ao paciente a respeito do produto adquirido, ou seja, medicamentos poderiam ser vendidos sem as respectivas bulas. Todos esses fatores levaram a um dos maiores escândalos médicos nacional, senão mundial: o caso Contergan (NEUBACH, 2009).

O medicamento conhecido como Contergan, contendo como principal substância ativa, a talidomida, não foi testada em grupos específicos de pacientes, como gestantes, cardíacos ou diabéticos. Em pouco tempo, esse medicamento se tornou muito popular, inclusive entre as gestantes, por se tratar de um calmante e sonífero. No início dos anos 60, começaram a surgir os primeiros registros de efeitos colaterais. Entre 1958 e 1962, somente na Alemanha, cerca de 4.000 crianças nasceram com algum tipo de má formação, das quais apenas 2.800 sobreviveram (KIRK, 1998).

A inclusão das bulas nas embalagens dos medicamentos passou a ser obrigatória na Alemanha em 1978. Contudo, dessa vez ainda não foram definidas quais informações deveriam constar obrigatoriamente nas bulas. Em 1987, foi determinada a separação das informações em dois tipos de bula, sendo uma para o paciente e outra para o profissional de saúde. A justificativa legal admite que a bula do medicamento só consegue atingir seu objetivo se estiver escrita em uma linguagem compreensível para o paciente e não estiver sobrecarregada de informações técnicas e difíceis para ele (NEUBACH, 2009).

Em 1992 através de uma diretiva da União Europeia (CCE/27/92) a respeito das embalagens e bulas dos medicamentos, foram regulamentados, entre outros pontos, as informações obrigatórias e suas respectivas ordens, o uso de desenhos e gráficos, além do tipo de linguagem a ser empregada. Já em 1998, a Comissão Europeia publicou o *Guideline on the Readability of the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use*, um guia com sugestões e dicas para melhorar a legibilidade e compreensibilidade das bulas (CINTRA, 2012).

Na Europa, a Diretiva 2004/27/CE, que regulamenta os medicamentos para uso humano, bem como as bulas europeias, definiu sete itens obrigatórios às bulas dos medicamentos europeus:

a) Identificação do medicamento; b) Indicações terapêuticas; c) Enumeração das informações necessárias antes da tomada do medicamento (contraindicações, precauções, interações medicamentosas e advertências); d) Habituais instruções necessárias à sua boa utilização (posologia, duração do tratamento, frequência de administração, etc); e) Descrição das reações adversas que podem se manifestar quando da utilização normal do medicamento

e, se necessário, medidas a tomar; f) Prazo de validade, também inscrito no rótulo; g) Data em que a bula foi revisada pela última vez (CINTRA, 2012).

Tanto na Alemanha quanto no Brasil, as bulas são fortemente influenciadas por regulamentações que determinam, por exemplo, quais os componentes obrigatórios desse tipo de texto, como as informações serão organizadas e como serão transmitidas ao usuário do medicamento. É evidente que as bulas brasileiras e alemãs apresentam diferenças com relação a esses requisitos, visto que cada uma terá sua composição e escrita diretamente influenciadas por regulamentações dos órgãos responsáveis nestes países (CINTRA, 2012).

No Brasil, a Anvisa, criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, tem como missão proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do SUS (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017c).

Em cumprimento à RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos, com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, conforme o capítulo III, Seção III, Art. 20, dos requisitos gerais para o registro de medicamentos, é obrigatória a submissão do modelo de texto de bula no processo de registro do medicamento (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014b).

A Anvisa é o órgão responsável por analisar e aprovar o material informativo produzido pela indústria farmacêutica antes de sua comercialização. Esse processo se baseia tanto em informações presentes nos registros de medicamentos como naquelas encontradas em bancos de informações. O ponto chave é a análise da informação apresentada pelo detentor do registro e o confronto dessa informação com a literatura científica. A forma e o conteúdo das bulas de medicamentos são legalmente determinados e acompanham a evolução da normatização do setor farmacêutico (CALDEIRA; NEVES; PERINI, 2008).

Considerando que as informações contidas nas bulas e embalagens dos medicamentos são de suma importância para os profissionais de saúde e os usuários de medicamentos, a Anvisa criou a RDC nº 137, de 29 de maio de 2003, referente às características dos fármacos e dos excipientes e às advertências de uso do medicamento (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003).

Esta resolução visa a complementação do conteúdo das bulas e de embalagens de alguns medicamentos comercializados no país, de forma padronizada. De acordo com a RDC 137/2003, o registro ou renovação do registro de medicamentos pertencentes às classes

terapêuticas ou princípios ativos relacionados na referida resolução, só serão autorizados se as bulas e as embalagens dos medicamentos contiverem a advertência pertinente, presente nesta norma (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003).

Devido à necessidade de se harmonizar a forma e o conteúdo das bulas de todos os medicamentos registrados e comercializados no Brasil, bem como a de se unificar toda a regulamentação sobre o assunto, a Anvisa criou a RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, que estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde e tem como objetivo aprimorar a forma e o conteúdo das bulas de todos os medicamentos registrados e notificados, comercializados no Brasil, visando garantir o acesso à informação segura e adequada em prol do uso racional de medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

O objetivo da Anvisa é facilitar o entendimento do consumidor, com um conteúdo padronizado, informações mais claras e linguagem objetiva nas bulas dos medicamentos (VOLPATO; MARTINS; MIALHE, 2009).

Na RDC 47/2009, foram feitas alterações visando à elaboração de bulas mais adequadas para cada público (pacientes e profissionais de saúde), mudanças quanto à forma, em que foi definido o tipo e o tamanho da letra, espaçamento entre linhas e letras, cor de impressão, e outras características que melhoram a legibilidade das bulas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016d).

Na regulamentação vigente de bulas existem ainda, o Guia de Redação de Bula, que tem por objetivo apresentar certos princípios e regras que devem ser observados na redação de bulas para torná-las mais claras, concisas e acessíveis ao paciente e o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula, que estabelece a forma de envio dos arquivos eletrônicos de bulas pelas empresas para a Anvisa, com a finalidade de atualizar o banco de dados da Agência e possibilitar a publicação das bulas no Bulário Eletrônico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009a e 2014a).

As empresas detentoras dos registros dos medicamentos são as responsáveis pelas informações disponibilizadas nas bulas e devem declarar ciência de que estão cumprindo a legislação vigente, conforme especificado no Art. 6º da RDC nº 60, de 12 de dezembro de 2012, que dispõe sobre os procedimentos no âmbito da Anvisa para alterações de textos de bulas de medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012).

Segundo a Anvisa, todas as bulas devem ser disponibilizadas no Bulário Eletrônico, independente de terem sido analisadas e aprovadas previamente pela Agência (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014a).

3 JUSTIFICATIVA

As bulas dos medicamentos constituem o principal material informativo disponível aos usuários, assumindo um papel de relevância acerca do acesso à informação na área da saúde. Estes documentos fornecem informações oficiais e seguras à promoção do uso racional dos fármacos, alertando para os riscos associados à automedicação, para a importância da continuidade do tratamento, para a necessidade de prescrição médica, delineando um trabalho educativo com os usuários (HAMMERSCHMIDT; SPINILLO, 2014).

No Brasil, sabe-se que a Anvisa, criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, é incumbida de analisar e de aprovar o material informativo produzido pela indústria farmacêutica, de acordo com a regulamentação vigente, antes mesmo de sua comercialização (CALDEIRA; NEVES; PERINI, 2008). Este dever é atribuído à Anvisa, por ser ela a responsável por proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de medicamentos no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017c).

Atuante neste cenário, o CTM de Farmanguinhos, principal LFO em termos de fornecimento de medicamentos para o MS, principalmente da classe dos ARV (SANTOS, 2010), possui seu portfólio voltado a atender às necessidades do MS em seus programas específicos, como o PN-DST/Aids.

A produção dos medicamentos ARV de Farmanguinhos representa uma redução importante nos custos do SUS do Governo Federal e beneficia milhares de pessoas, aumentando a qualidade de vida dos usuários e diminuindo o número de mortes relacionadas à Aids (FIOCRUZ, 2015).

Dentro do escopo desta dissertação, este estudo avaliou conforme a legislação vigente, a adequação das bulas dos medicamentos ARV, pertencentes ao PN-DST/Aids e disponíveis à população por intermédio do Bulário Eletrônico da Anvisa, e o quanto estas bulas atendiam às reais necessidades dos usuários, correlacionando os questionamentos dos cidadãos sobre o uso dos ARV, registrados pelo Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) de Farmanguinhos, com as informações contidas nas bulas disponíveis.

Esta dissertação é relevante pois nela se verificou, com base na legislação vigente, a qualidade das informações presentes nas bulas disponíveis ao paciente e se estas bulas conseguiam dirimir as dúvidas dos usuários de medicamentos antirretrovirais, no intuito de colaborar com a informação segura e eficaz, visando a adesão correta aos medicamentos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Esta dissertação teve como objetivo principal avaliar a adequação das bulas da classe de medicamentos antirretrovirais à legislação vigente e a inteligibilidade das mesmas pelos usuários, no intuito de colaborar com a informação segura e eficaz, visando o uso correto dos medicamentos.

4.1.1 Objetivos Específicos

- a) Levantamento e análise das bulas do paciente destinadas a classe terapêutica dos medicamentos antirretrovirais (genéricos, similares e novos), disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa e que constavam no Programa Nacional de DST e Aids do Ministério da Saúde, verificando a adequação das mesmas à legislação vigente;
- b) Avaliação dos principais questionamentos dos cidadãos usuários desta classe de medicamentos junto ao SAC de Farmanguinhos, desde o ano de 2010 até os dias atuais, correlacionando-os com as informações contidas nas bulas desses medicamentos;
- c) Análise comparativa das versões das bulas do paciente, alusivas aos medicamentos ARV que Farmanguinhos detém o registro e que foram disponibilizadas no Bulário Eletrônico da Anvisa no ano de 2017, correlacionando-as com os questionamentos dos cidadãos sobre o uso dos ARV de Farmanguinhos registrados no SAC neste mesmo ano.

5 METODOLOGIA

5.1 AVALIAÇÃO DAS BULAS AO PACIENTE DOS MEDICAMENTOS ARV PERTENCENTES AO PN-DST/AIDS DO MS, DISPONÍVEIS NO BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA

A metodologia utilizada foi dividida em duas etapas: na primeira delas foi realizado o levantamento das bulas ao paciente dos medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids do MS, disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa; na segunda etapa, foi realizada uma análise do conteúdo informativo dessas bulas de acordo com a legislação vigente.

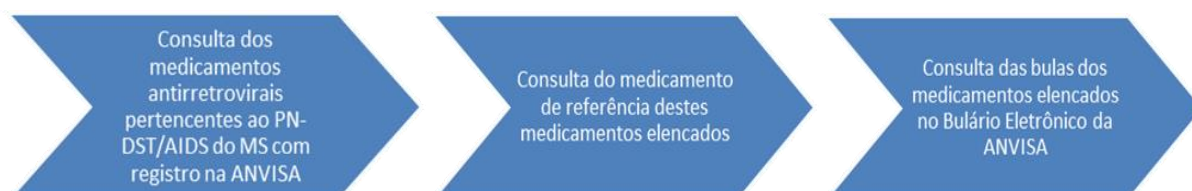
5.1.1 Levantamento das bulas ao paciente dos medicamentos ARV

Primeiramente foi realizado um levantamento dos medicamentos antirretrovirais pertencentes ao PN-DST/Aids do MS por intermédio do sítio eletrônico “Portal da Saúde” do MS, por meio do endereço: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/daf/cesaf>.

Pressionando o ícone “Lista de Medicamentos”, localizado à esquerda inferior da tela, foi possível acessar a lista de doenças e agravos do Cesaf e seus respectivos medicamentos localizados em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/maio/07/Lista-de-doen--as-e-agravos-CESAF-e-respectivos-medicamentos-e-insumos-07.05.15.pdf>.

Esta lista é composta de todos os medicamentos estratégicos para o MS, destacados por doenças/agravos. A lista do Cesaf permitiu conhecer os medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids do MS. Esta pesquisa foi realizada em fevereiro de 2017.

Na sequência, foram realizados levantamentos nas bases e sistemas de dados da Anvisa disponíveis no sítio eletrônico da Agência, em fevereiro de 2017, que foram divididos em três etapas de busca descritas abaixo, até se chegar às bulas do paciente da classe dos medicamentos ARV, pertencentes ao PN-DST/Aids do MS e disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa:



As etapas descritas estão detalhadas a seguir:

1. Consulta dos medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids do MS, que possuem registro na Anvisa:

- Na página inicial do portal da Anvisa, disponível em: portal.Anvisa.gov.br, foi selecionado o ícone “Consulte produtos registrados”, que aparece à direita superior da tela. Na tela seguinte foi selecionado o ícone “Medicamentos e Hemoderivados” e na sequência o ícone “Regularizados após 25/3/2002”;
- Em <http://consultas.Anvisa.gov.br/#/medicamentos/>, a consulta dos produtos regularizados na Anvisa, na categoria medicamentos, foi efetuada com busca realizada pelo nome do princípio ativo do medicamento. A figura 1 exemplifica a pesquisa.

Figura 1. Consulta dos medicamentos com registro na Anvisa por princípio ativo

consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/?substancia=21019

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas / Medicamentos

Critérios para Consulta

Número do CNPJ

Nº do Processo

Nome do Produto

Princípio Ativo

SULFATO DE ATAZANAVIR

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017b.

2. Foi realizada a consulta do medicamento de referência³ eleito pela Anvisa, para cada ARV presente na lista do Cesaf, com o intuito de se identificar a Bula Padrão⁴, a qual as bulas dos medicamentos genéricos e similares deveriam estar harmonizadas:

➤ Na página inicial do portal da Anvisa, disponível em: portal.Anvisa.gov.br, foi selecionado o ícone “Medicamentos”, que aparece à esquerda inferior da tela. Na tela seguinte foi selecionado o ícone “Consultas e Serviços / Medicamentos de referência”;

➤ Na sequência, mediante a página: <http://portal.Anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/lista>, a consulta aos medicamentos de referência foi efetuada selecionando-se os seguintes ícones:

a) “Lista A 02-03-2017”: referente aos medicamentos que possuíam apenas um fármaco. A pesquisa ao medicamento de referência foi realizada com o nome do princípio ativo do medicamento;

b) “Lista B 02-03-2017”: referente aos medicamentos com mais de um fármaco associados. A pesquisa ao medicamento de referência foi realizada com os nomes dos princípios ativos do medicamento.

➤ Os medicamentos que não constavam nas listas A e B dos medicamentos de referência, foram consultados nas listas dos excluídos pela Anvisa, por intermédio dos ícones:

a) “Lista A excluídos 02-03-2017”: relativa aos medicamentos de referência excluídos pela Anvisa com apenas um fármaco;

b) “Lista B excluídos 02-03-2017”: relativa aos medicamentos de referência excluídos pela Anvisa com mais de um fármaco associados.

³Medicamento de referência: produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014b).

⁴Bula Padrão: bula definida como padrão de informação para harmonização das bulas de medicamentos específicos, fitoterápicos, genéricos e similares, cujos textos são publicados no Bulário Eletrônico. Para os medicamentos específicos e fitoterápicos, as Bulas Padrão são laboradas pela Anvisa. Para os medicamentos genéricos e similares, as Bulas Padrão são as bulas dos medicamentos eleitos como medicamentos de referência (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

3. Consulta das bulas dos medicamentos elencados no Bulário Eletrônico da Anvisa:

- Na página inicial do portal da Anvisa, disponível em: portal.Anvisa.gov.br, foi selecionado o ícone “Medicamentos”, que aparece à esquerda inferior da tela. Na tela seguinte foi selecionado o ícone “Bulário Eletrônico” e em seguida o ícone “Acessar”;
- Em http://www.Anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp, foi realizada a pesquisa da bula do medicamento pelo seu nome, selecionando-se em seguida o ícone “Pesquisar”, conforme a figura 2.

Figura 2. Pesquisa das bulas dos ARV pelo nome do medicamento no Bulário Eletrônico da Anvisa

ANVISA :: Bulário Eletrônico :: 2013 - Windows Internet Explorer
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

Favoritos | Sites Sugeridos | Galeria do Web Slice

ANVISA :: Bulário Eletrônico :: 2013

Ministério da Saúde
Bulário Eletrônico

Bulário Eletrônico

Medicamento:

Empresa:

Expediente:

Período de Publicação: a

Registros por Página:

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z TODAS AS BULAS

Copyright © 2007 ANVISA. Todos os direitos reservados.

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017a.

- Na tela seguinte, pôde-se visualizar a bula do paciente do medicamento pesquisado, selecionando-se o arquivo em PDF.

5.1.2 Análise do conteúdo das bulas ao paciente dos medicamentos ARV de acordo com a legislação vigente

Foi realizada em março de 2017 uma análise nos textos de bula ao paciente dos medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids, que foram extraídos do Bulário Eletrônico da Anvisa, conforme etapas detalhadas no item 5.1.1, a fim de se verificar se todos os itens obrigatórios exigidos pela RDC 47/2009 encontravam-se presentes nas bulas.

Foi realizada nova análise, no período de julho a outubro de 2017, com o intuito de verificar se o conteúdo informativo de cada item obrigatório presente nas bulas do paciente, referente às descrições dos itens e presença de frases obrigatórias, atendia o exigido na legislação vigente (RDC 47/2009 e RDC 137/2003), de acordo com o quadro 7 do item 6.1.1.

As bulas dos medicamentos genéricos e similares tiveram seus textos comparados com os da respectiva Bula Padrão, que foram identificadas conforme o detalhado no item 5.1.1, pois a RDC 47/2009 exige que as bulas dos genéricos e similares sejam harmonizadas com a sua Bula Padrão (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Para análise do conteúdo informativo das bulas foi construído um quadro inicial que elencava todas as não-conformidades de cada item obrigatório à bula do paciente pelo nome comercial do medicamento ARV. Posteriormente, a fim de sintetizar os dados encontrados, os medicamentos com as respectivas não-conformidades, foram apresentados nos resultados deste trabalho apenas pela Denominação Comum Brasileira do medicamento.

5.2 AVALIAÇÃO E CORRELAÇÃO DOS QUESTIONAMENTOS DOS CIDADÃOS SOBRE O USO DOS MEDICAMENTOS ARV DE FARMANGUINHOS E SUAS RESPECTIVAS BULAS AO PACIENTE

Foi feito um levantamento em novembro de 2017, no *software* de Farmanguinhos, o *SoftExpert Excellence Suite* (SE Suite) Versão 1.1.6.16, dos questionamentos dos cidadãos sobre o uso dos ARV de Farmanguinhos, registrados pelo SAC no período de 19/01/2010 a 19/10/2017, conforme detalhamento a seguir:

- No portal de Farmanguinhos, disponível em: <http://intranet.far.fiocruz.br/>, foi selecionado o ícone “Ferramentas” e na sequência o ícone “SE Suite”, que aparecem à direita superior da tela. Para acesso ao sistema, usou-se login e senha cadastrados para usuário autorizado de Farmanguinhos.

➤ Na página inicial do SE Suite, disponível em: <http://10.2.16.33/se/index.php?changeuser=>, foi selecionado primeiramente o ícone “Ação”, que aparece à esquerda superior da tela, na sequência selecionou-se os ícones “Consulta”, “Ocorrência”, “Navegar”, “SAC-I- (Informação, solicitação, elogio, agradecimento)” e por fim selecionou-se o ícone “Geral”, onde todos aparecem à esquerda superior da tela.

➤ No ícone “Geral”, foi selecionado o período escolhido para o levantamento desta pesquisa no campo “Período da ocorrência”, que aparece à esquerda superior da tela, e na sequência selecionou-se o ícone “Pesquisar” também à esquerda superior da tela.

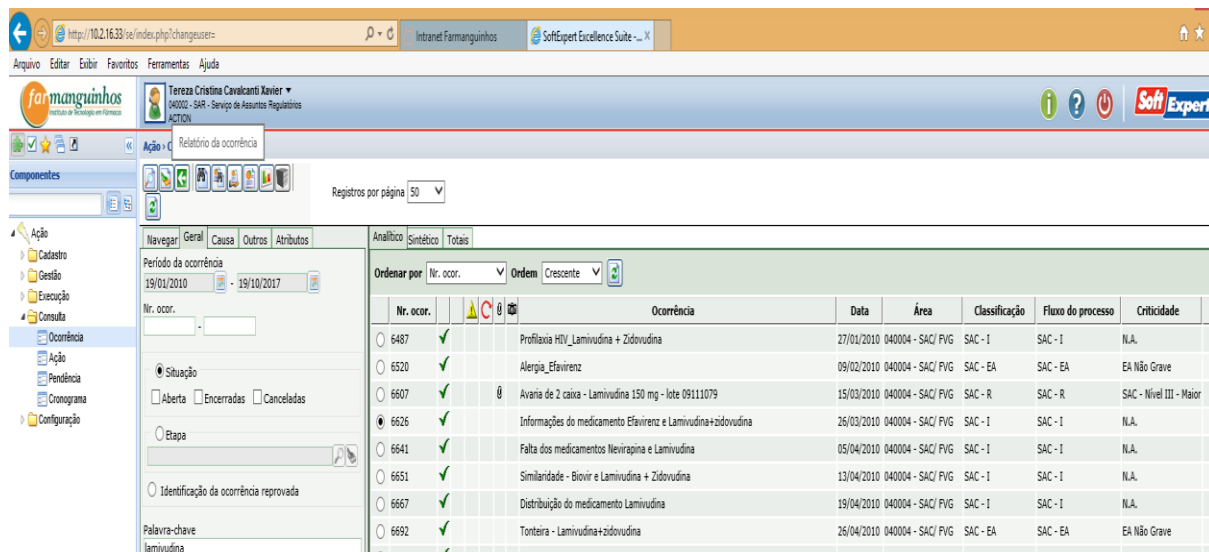
A fim de coletar questionamentos relacionados ao uso dos 7 ARV de Farmanguinhos que são: efavirenz, fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, lamivudina, lamivudina + zidovudina, nevirapina, sulfato de atazanavir e zidovudina, foram utilizadas nas buscas 5 palavras-chave: “atazanavir”, “nevirapina”, “lamivudina”, “efavirenz” e “zidovudina”.

Por intermédio das buscas realizadas com as 5 palavras-chave, teve-se acesso aos contatos realizados pelos cidadãos (pacientes e profissionais da saúde), referentes a todos os tipos de registros no SAC (informações, solicitações, elogios e agradecimentos) para os ARV de Farmanguinhos.

No intuito de coletar apenas os questionamentos dos cidadãos sobre o uso dos medicamentos ARV de Farmanguinhos, que seriam posteriormente correlacionados às bulas do paciente, foi feita uma triagem pelo título da ocorrência registrada. Ao definir a ocorrência que deveria ser coletada, selecionava-se o ícone “Relatório da ocorrência” para acesso a todos os dados da ocorrência.

A figura 3 exemplifica a busca dos questionamentos dos cidadãos (ocorrência) usando-se uma das palavras-chave já citadas nesta metodologia e a seleção da ocorrência. Já a figura 4 exemplifica a visualização dos dados após aberto o relatório da ocorrência.

Figura 3. Busca dos questionamentos dos cidadãos sobre o uso dos medicamentos ARV de Farmanguinhos



Fonte: SE Suite (2017).

Figura 4. Relatório da ocorrência e visualização dos dados



INSTITUTO DE TEC EM FARMACOS FARMANGUINHOS/FIOCRUZ

Informação, solicitação, elogio, agradecimento, sugest

Nr. ocor.	Ocorrência	Etapa
6626	Informações do medicamento Efavirenz e Lamivudina+zidovudina	Encerrado(a)
Identificação		
Registro		
Data	Area da ocorrência	
26/03/2010	Serviço de Atendimento ao Cidadão/ Farmacovigilância	
Descrição		

Sr. Luis fazendeiro de São José do Vale do Rio Preto quer saber para que serve o medicamento receitado pelo médico.

Fonte: SE Suite (2017).

Após a identificação das ocorrências registradas no SAC, relacionadas ao uso dos medicamentos ARV de Farmanguinhos, foram classificados os questionamentos dos cidadãos conforme nomenclaturas criadas para esta pesquisa. São elas: advertência/precaução, características físicas, composição, conservação, contraindicação, esquecimento de dose, evento adverso (EA), indicação de uso, interações medicamentosas, modo de usar – posologia, superdosagem, suspender a medicação e uso na amamentação.

Os questionamentos dos cidadãos além de classificados foram também quantificados e correlacionados às bulas disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa, encontradas no levantamento detalhado no item 5.1.1, e foram apresentados no apêndice A deste trabalho.

5.3 ANÁLISE COMPARATIVA DAS VERSÕES DAS BULAS DO PACIENTE NO ANO DE 2017 E A RELAÇÃO COM OS QUESTIONAMENTOS DOS CIDADÃOS SOBRE O USO DOS ARV DE FARMANGUINHOS NESTE MESMO ANO

Com o propósito de uma análise mais fidedigna, entre o ano dos questionamentos dos cidadãos registrados no SAC para os medicamentos ARV de Farmanguinhos, em comparação à versão da bula do paciente disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa, ou seja, com o intuito de verificar se os questionamentos de um determinado ano, não respondidos com a primeira versão de bula analisada, poderiam ser respondidos com uma nova versão de bula atualizada no ano do questionamento do cidadão, foi realizado em novembro de 2017 novo levantamento no Bulário Eletrônico da Anvisa das 4 bulas de Farmanguinhos que tinham bulas disponíveis no Bulário Eletrônico em fevereiro de 2017. A metodologia empregada já foi detalhada no item 5.1.1.

Foi realizada uma análise comparativa, apresentada nos resultados deste trabalho, no quadro 11 do item 6.3, entre as versões das bulas do paciente encontradas no levantamento realizado em fevereiro de 2017 (ver item 5.1.1) e no levantamento realizado em novembro de 2017, elencando-se quais alterações ocorreram nas bulas dos 4 ARV de Farmanguinhos, que foram encontradas no Bulário Eletrônico no primeiro levantamento realizado (fevereiro de 2017).

Cabe ressaltar que esta análise comparativa foi possível por intermédio do “Histórico de alterações da bula”, presente nas bulas dos medicamentos conforme determina a legislação vigente (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014a), que trazia de forma sumária as alterações ocorridas em todas as versões de bula já notificadas à Anvisa.

Na sequência foram recortados os questionamentos dos cidadãos registrados no SAC em 2017 (Metodologia 5.2), não respondidos com a versão das bulas do paciente extraídas do Bulário Eletrônico em fevereiro de 2017 (Item 6.3, quadro 11), correlacionando-os com as alterações encontradas nas novas versões das bulas do paciente referentes ao novo levantamento (novembro de 2017), a fim de verificar se estes questionamentos seriam respondidos com as novas versões de bula.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 LEVANTAMENTO DAS BULAS DOS MEDICAMENTOS ARV PERTENCENTES AO PN-DST/AIDS DO MS, DISPONÍVEIS NO BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA

Foram encontrados no Cesaf, para a terapia de HIV/Aids, 22 medicamentos ARV que atendiam ao PN-DST/Aids do MS. Os ARV constantes no Cesaf (princípios ativos isolados ou em associação) foram apresentados no quadro 4, na Revisão da Literatura deste trabalho.

Com o conhecimento dos ARV que faziam parte do PN-DST/Aids, foi realizada uma pesquisa no sítio eletrônico da Anvisa, a fim de identificar quais destes medicamentos ARV possuíam registro no Brasil, sendo encontrados 21 dos 22 medicamentos (princípios ativos isolados ou em associação) da classe terapêutica dos antirretrovirais, contemplados na lista de medicamentos do Cesaf para o tratamento de HIV/Aids, pois a associação fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina + efavirenz presente nesta lista não possuía registro na Anvisa.

Mesmo sem o registro no país, o medicamento 3 em 1 (fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina + efavirenz) para tratamento do HIV e Aids passou a ser distribuído pelo SUS aos estados brasileiros em 2015. O uso do medicamento 3 em 1 é previsto no Protocolo Clínico de Tratamento de Adultos com HIV e Aids do MS como tratamento inicial para os pacientes soropositivos. A utilização de dose fixa combinada (3 em 1) permite melhor adesão ao tratamento de pessoas que vivem com HIV e Aids. O medicamento é de fácil ingestão e tem como principal vantagem a boa tolerância pelo paciente, devido a redução dos 3 medicamentos para apenas 1 comprimido (BRASIL, 2015b).

Dos 21 princípios ativos encontrados no sítio eletrônico da Anvisa, foram identificados 57 medicamentos ARV, representados pelos seus nomes comerciais ou denominação genérica, nas seguintes formas farmacêuticas: cápsula, cápsula gelatinosa dura, cápsulas moles, comprimido, comprimido mastigável, comprimido revestido, pó liofilizado para solução injetável, pó para preparação extemporânea, pó para solução oral, solução, solução injetável, solução oral, suspensão oral e xarope. Estes 57 medicamentos nas diferentes concentrações e formas farmacêuticas, originavam 84 produtos distintos apresentados no apêndice B.

Foram encontradas 21 empresas detentoras dos registros dos 57 medicamentos ARV, conforme apresentado no quadro 5. Dentre essas empresas, destacaram-se por possuírem o maior número de medicamentos antirretrovirais registrados na Anvisa: Cristália Produtos

Químicos Farmacêuticos Ltda, Fundação Oswaldo Cruz e Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco.

Quadro 5. Empresas detentoras dos registros de medicamentos antirretrovirais no Brasil
(continua)

DETENTOR DO REGISTRO	NOME DO MEDICAMENTO ARV	
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Evir	
	Svudin	
	Fumarato de tenofovir desoproxila	
	Lami	
	Lopinavir + ritonavir	
	Ritonavir	
	Ritovir	
	Svir	
	Zidovir	
Fundação Oswaldo Cruz	Efavirenz	
	Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	
	Farmanguinhos-Lamivudina	
	Farmanguinhos-Nevirapina	
	Sulfato de atazanavir	
	Farmanguinhos-Zidovudina	
	Farmanguinhos-Lamivudina + zidovudina	
Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – Lafepe	Lafepe-Didanosina	
	Lafepe-Efavirenz	
	Fumarato de tenofovir desoproxila	
	Lafepe-Lamivudina	
	Ritonavir	
	Lafepe-Zidovudina	
Lafepe-Zidovudina + lamivudina		
	GlaxoSmithKline Brasil Ltda	Telzir
		Epivir
		Celsentri
		Ziagenavir
		Biovir
Fundação Ezequiel Dias – Funed	Funed-Tenofovir	
	Nevirax	
	Funed-Lamivudina + zidovudina	
Fundação para o Remédio Popular – Furp	Furp-Estavudina	
	Furp-Lamivudina	
	Furp-Lamivudina + zidovudina	
Indústria Química do Estado de Goiás S.A – Iquego	Iquego-Didanosina	
	Iquego-Lamivudina	
	Iquego - Lamivudina + zidovudina	
Abbvie Farmacêutica Ltda	Kaletra	
	Norvir	
Blau Farmacêutica S.A.	Vudirax	
	Revirax	
Bristol Myers Squibb Farmacêutica Ltda	Videx	
	Reyataz	
Eurofarma Laboratórios S.A.	Lamivudina	
	Zidix	

Quadro 5. Empresas detentoras dos registros de medicamentos antirretrovirais no Brasil
(conclusão)

DETENTOR DO REGISTRO	NOME DO MEDICAMENTO ARV
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	Prezista
	Intelligence
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda	Stocrin
	Isentress
Blanver Farmoquímica Ltda	Dupliver
Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda	Elodius
Ibfarma Indústria de Biotecnologia Ltda	Zidoviral
Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas S.A – Lifal	Lifal-Nevirapina
Laboratório Teuto Brasileiro S.A.	Virodin
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.	Fuzeon
Theraskin Farmacêutica Ltda	Lamivudina
United Medical Ltda	Viread

Fonte: elaboração própria.

Das 21 empresas encontradas, 6 (29%) eram LFO, enquanto as outras 15 (71%) eram empresas privadas (nacionais e multinacionais). Apesar dos LFO representarem menor parcela entre as empresas detentoras dos registros de medicamentos antirretrovirais no Brasil, eles eram responsáveis pelos registros de 24 (42%) dos 57 medicamentos pertencentes ao PN-DST/Aids do MS. Os LFO produtores de antirretrovirais no Brasil identificados nesta pesquisa foram: Fundação Oswaldo Cruz, Lafep, Funed, Furp, Iquego e Lifal.

A capacidade instalada dos LFO é um patrimônio nacional que visa atender às necessidades de medicamentos destinados aos programas estratégicos do SUS como o PN-DST/Aids do MS. Alguns desses laboratórios se destacaram ao longo do tempo, como por exemplo Farmanguinhos, ligado à Fiocruz e localizado no Rio de Janeiro. No ano de 2004, Farmanguinhos teve o seu parque tecnológico ampliado em cinco vezes, através da aquisição da antiga fábrica da farmacêutica GlaxoSmithKline em Jacarepaguá (MAGALHÃES; ANTUNES; BOECHAT, 2011).

Ao final do levantamento realizado, foram encontradas no Bulário Eletrônico da Anvisa apenas 36 bulas dos 57 medicamentos ARV obtidos, pertencentes ao PN-DST/Aids, que foram analisadas neste trabalho. Desta forma, 21 (37%) dos medicamentos pertencentes ao PN-DST/Aids, não possuíam bula disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa. Os medicamentos ARV que não possuíam bula são apresentados no quadro 6.

Quadro 6. Medicamentos antirretrovirais que não possuíam bula no Bulário Eletrônico da Anvisa

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA	NOME DO MEDICAMENTO ARV	DETENTOR DO REGISTRO
Didanosina	Iquego-Didanosina	Indústria Química do Estado de Goiás S.A – Iquego
	Lafepe-Didanosina	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – Lafepe
Efavirenz	Lafepe-Efavirenz	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – Lafepe
	Efavirenz	Fundação Oswaldo Cruz
Estavudina	Furp-Estavudina	Fundação para o Remédio Popular – Furp
	Virodin	Laboratório Teuto Brasileiro S.A.
Fumarato de tenovir desoproxila + lamivudina	Duplivir	Blanver Farmoquimica Ltda
Lamivudina	Lafepe-Lamivudina	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – Lafepe
	Lamivudina	Theraskin Farmaceutica Ltda
	Lamivudina	Eurofarma Laboratórios S.A.
Lopinavir + ritonavir	Lopinavir + ritonavir	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda
Nevirapina	Lifal-Nevirapina	Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas S.A - Lifal
Ritonavir	Ritonavir	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda
	Ritovir	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda
Zidovudina	Farmanguinhos-Zidovudina	Fundação Oswaldo Cruz
	Lafepe-Zidovudina	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - Lafepe
	Revirax	Blau Farmacêutica S.A.
	Zidix	Eurofarma Laboratórios S.A.
	Zidoviral	Ibfarma Indústria de Biotecnologia Ftca Ltda
Lamivudina + zidovudina	Funed-Lamivudina + zidovudina	Fundação Ezequiel Dias - Funed
	Lafepe-Zidovudina + lamivudina	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - Lafepe

Fonte: elaboração própria.

As empresas que comercializam medicamentos e que não possuem suas respectivas bulas disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa estão descumprindo com a legislação vigente, especificamente com a RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, que estabelece as regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos e tem como objetivo aprimorar a forma e o conteúdo das bulas de todos os medicamentos registrados e notificados, comercializados no Brasil, visando garantir o acesso

à informação segura e adequada em prol do uso racional de medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

No parágrafo 5º, Art. 6º do Capítulo II da RDC 47/2009, que trata da forma e conteúdo das bulas, a Anvisa estabelece os itens obrigatórios, constantes no Anexo I desta resolução, bem como a obrigatoriedade de todos os medicamentos possuírem bula para o paciente e bula para o profissional de saúde, visando sua disponibilização no Bulário Eletrônico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

O Art. 26 da RDC 47/2009 define também que as embalagens dos medicamentos devem conter bulas com conteúdo atualizado no mercado, conforme o Bulário Eletrônico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b), ou seja, as empresas só podem comercializar seus medicamentos após notificarem suas bulas à Anvisa, para serem disponibilizadas no Bulário Eletrônico e poderem acompanhar o medicamento em suas embalagens.

As empresas detentoras dos registros dos medicamentos são responsáveis pelas informações disponibilizadas e devem declarar ciência de que estão cumprindo com a legislação vigente, conforme especificado no Art. 6º da RDC nº 60, de 12 de dezembro de 2012, que dispõe sobre os procedimentos no âmbito da Anvisa para alterações de textos de bulas de medicamentos. O descumprimento da legislação vigente constitui uma infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012).

Diante do cenário regulatório apresentado, fica clara a obrigatoriedade das empresas detentoras dos registros de medicamentos no Brasil, terem as bulas dos seus medicamentos disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa para que possam comercializar os seus produtos em conformidade com a legislação. Do ponto de vista regulatório, a empresa só pode justificar a ausência das bulas dos seus medicamentos no Bulário Eletrônico da Anvisa, caso não comercialize o produto, o que não é o esperado para uma empresa que pretende manter o registro do seu medicamento ativo.

De acordo com a RDC 60/2014, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, para a renovação do registro do medicamento na Anvisa, todas as empresas, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, deverão apresentar documento comprobatório de venda no último quinquênio de vigência do registro, contendo os números das notas fiscais emitidas no Brasil e a relação de estabelecimentos compradores em um

mínimo de 1 (uma) nota fiscal emitida no País, por forma farmacêutica e concentração, exceto para os Laboratórios Oficiais, que deverão apresentar justificativa de não comercialização quando não houver a produção do medicamento nos últimos cinco anos, prazo de validade do registro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014b).

Dos 21 medicamentos sem bula, 10 destes, cerca de 48%, eram de empresas privadas, que de acordo com a legislação, não possuíam justificativa para a ausência das suas bulas no Bulário Eletrônico.

Outro ponto importante é que o trabalho de elaboração das bulas dos medicamentos, que é de responsabilidade da empresa detentora do registro, deve ser feito por uma equipe multidisciplinar, normalmente composta por profissionais médicos e farmacêuticos, preferencialmente dedicados ao desenvolvimento dos texto de bula da empresa e com experiência na atividade, visando a elaboração de textos com informações completas e que abranjam o máximo da literatura disponível sobre o medicamento, que tenham adequação à legislação vigente e que atendam às necessidades dos usuários das bulas de forma clara e objetiva, garantindo assim a segurança das informações quanto ao uso dos medicamentos.

Atualmente, Farmanguinhos apresenta carência desta equipe multidisciplinar dedicada à atividade de elaboração de bulas, especialmente daqueles medicamentos que não possuem bula padrão para seguir. Para suprir algumas necessidades eventuais, Farmanguinhos já contratou empresa terceirizada para o desempenho da atividade. Não se sabe qual a necessidade das demais empresas e se todas conseguem desempenhar esse papel da melhor forma.

As empresas produtoras de medicamentos genéricos ou similares, que não possuem um medicamento de referência nacional, na mesma concentração e na mesma forma farmacêutica, ficam sem a opção da bula padrão para harmonizarem seus textos de bula, conforme determina a RDC 47/2009.

Como exemplo, no apêndice B, verificou-se a ausência dos medicamentos de referência dos fármacos estavudina e zidovudina, conforme DCB, pois seus respectivos referências Zeritavir 40 mg, da empresa Bristol Myers Squibb Farmacêutica Ltda, forma farmacêutica cápsula dura, e Retrovir 10 mg/mL, da empresa Glaxosmithkline Brasil Ltda, forma farmacêutica solução oral, não possuíam mais registro na Anvisa e desta forma foram excluídos da lista de medicamentos de referência, conforme se pode comprovar em “Lista A excluídos 02-03-2017”, no portal eletrônico da Anvisa.

Desta forma, fica clara a importância da Anvisa ter sempre um medicamento de referência eleito por ela, para que os medicamentos genéricos e similares tenham suas bulas

com informações padronizadas, atualizadas, seguras e de qualidade, estando assim harmonizadas à bula padrão do medicamento.

6.1.1 Análise do conteúdo das bulas dos medicamentos ARV disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa de acordo com a legislação vigente

Foi feita análise, no período de julho a outubro de 2017, nas bulas do paciente, dos 36 medicamentos ARV, que foram encontrados no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017, acerca do conteúdo de cada item obrigatório à bula do paciente, referentes às descrições desses itens e presença das frases obrigatórias em negrito, apresentadas no apêndice C, para verificar se as bulas encontradas atendem adequadamente à legislação vigente (RDC 47/2009 e RDC 137/2003).

De acordo com a RDC 47/2009, todos os medicamentos devem possuir bula ao paciente e estas devem conter os itens obrigatórios, com as respectivas descrições desses itens, organizados na forma de perguntas e respostas, conforme apresentado no apêndice C. Resumidamente, a bula do paciente deve conter os itens apresentados na tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Itens obrigatórios à bula do paciente, conforme RDC 47/2009

BULA DO PACIENTE	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO
	1) PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
	2) COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
	3) QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
	4) O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
	5) ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
	6) COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
	7) O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
	8) QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
	9) O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
DIZERES LEGAIS	

Fonte: elaboração própria, adaptado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Com a análise realizada no conteúdo dos itens obrigatórios à bula do paciente, foram identificadas as não-conformidades presentes nas bulas de cada medicamento ARV, que são apresentados no quadro 7 por sua DCB. Cabe ressaltar que cada DCB do quadro 7 pode se referir a mais de um medicamento de empresas diferentes, sendo elas responsáveis pelas 36 bulas disponíveis no Bulário Eletrônico, conforme exibido no apêndice B deste trabalho.

Optou-se por apresentar os resultados das não-conformidades aos itens da bula do paciente pela DCB e não pelo nome do medicamento devido ao grande volume de informações.

Quadro 7. Não-conformidades nos itens obrigatórios à bula do paciente encontradas nos ARV analisados, com medicamentos representados pela DCB

DCB	Itens obrigatórios à bula do paciente (apêndice C) em desconformidade com a legislação											Dizeres Legais
	Identificação do medicamento	Apresentações	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Darunavir		X			X	X						
Didanosina						X						
Efavirenz						X	X			X		
Enfuvirtida						X					X	X
Estavudina							X			X		
Etravirina						X						
Fosamprenavir cálcico		X			X							
Fumarato de tenofovir desoproxila		X					X				X	
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina											X	
Lamivudina	X	X		X	X	X		X			X	
Lopinavir + ritonavir		X	X		X		X					
Nevirapina								X				
Raltegravir		X			X			X			X	
Ritonavir					X	X	X					
Saquinavir					X		X	X				
Sulfato de abacavir		X			X				X	X		
Sulfato de atazanavir		X			X	X			X			
Tipranavir		X			X			X				
Lamivudina + zidovudina		X				X				X		

Fonte: elaboração própria.

Com a análise feita individualmente nas 36 bulas dos medicamentos ARV, representados por sua DCB no quadro 7, identificou-se os itens obrigatórios à bula do paciente em desconformidade à legislação, com maior recorrência nas bulas analisadas:

- 1º) Item “APRESENTAÇÕES”: desconformidade em 21 (58%) das 36 bulas analisadas;
- 2º) Item “3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”: desconformidade em 16 (44%) das 36 bulas analisadas;

3º) Item “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”: desconformidade em 15 (42%) das 36 bulas analisadas.

Conforme apresentado no quadro 7, os medicamentos ARV representados por sua DCB, que apresentaram mais não-conformidades nos itens obrigatórios à bula do paciente foram:

1º) Lamivudina: com não-conformidades em 7 itens da bula do paciente;

2º) Lopinavir + ritonavir, raltegravir, sulfato de abacavir e sulfato de atazanavir: com não-conformidades em 4 itens da bula do paciente;

3º) Darunavir, efavirenz, enfuvirtida, fumarato de tenofovir desoproxila, ritonavir, saquinavir, tipranavir e lamivudina + zidovudina: com não-conformidades em 3 itens da bula do paciente.

No quadro 8, são apresentadas de forma resumida, todas as não-conformidades encontradas nos itens obrigatórios às bulas do paciente.

Quadro 8. Resumo das não-conformidades encontradas nas bulas ao paciente dos ARV analisados

(continua)

Itens obrigatórios à bula do paciente	Não-conformidades das bulas dos ARV
IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	- Falta Denominação Comum Brasileira (DCB).
APRESENTAÇÕES	- Indicação de uso pediátrico “acima de X anos”. No entanto, a posologia indicada engloba crianças com idade menor. O termo “acima” deveria ser substituído por “a partir”, ou no caso do uso da frase “acima de X anos”, utilizar a idade adequada. - Utilizado título diferente da RDC 47/09: FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO”, ao invés de: “APRESENTAÇÕES”. - Ausência da concentração do medicamento e sua unidade de medida.
1) PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	- Informação sobre o objetivo terapêutico do medicamento ausente neste item, porém, presente no item 2) COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? (local incorreto).
2) COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?	- Falta frase da bula padrão (texto desatualizado).

Quadro 8. Resumo das não-conformidades encontradas nas bulas ao paciente dos ARV analisados

(continuação)

Itens obrigatórios à bula do paciente	Não-conformidades das bulas dos ARV
3) QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	<ul style="list-style-type: none"> - Falta informação da contraindicação constando a idade mínima para uso pediátrico (populações especiais), através da frase obrigatória em negrito da RDC 47/09: "Este medicamento é contraindicado para menores de ____" (citando a idade em meses ou anos). - Falta informação da contraindicação do fármaco para populações especiais, através da frase obrigatória em negrito da RDC 47/09: "Este medicamento é contraindicado para uso por ____" (informando a população especial).
4) O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de corante amarelo como excipiente da formulação sem classificação e ausência da frase obrigatória, conforme a norma específica RDC 137/2003: "Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico". Há dúvida sobre a obrigatoriedade da frase devido à ausência da classificação do corante. - Ausência de informação sobre as interações medicamentosas (medicamento - exame laboratorial) neste item, porém, presente no item 8) QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? (local incorreto). - Informações sobre dados dos estudos para uso pediátrico diferentes da Bula Padrão (texto desatualizado). - Interação medicamentosa ausente na bula do medicamento, porém presente na Bula Padrão (texto desatualizado). - Outras informações da Bula Padrão ausentes (texto desatualizado). - Frase da RDC 47/09 incompleta: "Informe ao seu médico <u>ou cirurgião-dentista</u> se você está fazendo uso de algum outro medicamento" (ausência do termo sublinhado).
5) ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	<ul style="list-style-type: none"> - Ausência do prazo de validade para solução oral após abertura do frasco. - Ausência de frase obrigatória para solução oral e cuidados de conservação após aberto (em negrito): "Após aberto, válido por ____" (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudos de estabilidade do medicamento) ou "Após preparo, manter ____ por ____" (indicando o cuidado de conservação e o tempo de validade após preparo, conforme estudos de estabilidade do medicamento). - Ausência da descrição das características físicas do produto, porém, presente no item APRESENTAÇÕES (local incorreto). - Ausência das frases da RDC 47/09: "Antes de usar, observe o aspecto do medicamento." Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo."
6) COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	<ul style="list-style-type: none"> - Recomenda-se partir o comprimido ao meio, mas não é informado se o comprimido tem sulco (ranhura/fenda no meio). - Ausência da idade mínima para uso por crianças (populações especiais). - Frase da RDC 47/09 ausente ou incompleta: "Este medicamento não deve ser partido, <u>aberto</u> ou mastigado" (ausência da palavra sublinhada), conforme característica da forma farmacêutica cápsula. - Posologia incorreta, pois informa a posologia usada para outra forma farmacêutica (cápsulas moles) e não informa a posologia para a solução oral.
7) O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	<ul style="list-style-type: none"> - Frase da RDC 47/09 incompleta: "Em caso de dúvidas, procure orientação <u>do farmacêutico ou de seu médico, ou do cirurgião-dentista</u>" [ausência do(s) termo(s) sublinhado(s)].

Quadro 8. Resumo das não-conformidades encontradas nas bulas ao paciente dos ARV analisados

(conclusão)

Itens obrigatórios à bula do paciente	Não-conformidades das bulas dos ARV
8) QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	<ul style="list-style-type: none"> - Reações adversas não classificadas por ordem de frequência. - Frase da RDC 47/09 com termo diferente: uso do termo “reações inadequadas” no lugar de “reações indesejáveis”. - Frase da RDC 47/09 incompleta: “Informe ao seu médico, <u>cirurgião-dentista</u> ou farmacêutico...” (ausência do termo sublinhado). - Reações adversas ausentes, porém presentes na Bula Padrão (texto desatualizado).
9) O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	<ul style="list-style-type: none"> - Não descreve os sintomas da superdose e nem orienta quanto às medidas preventivas que amenizam o dano até o socorro médico.
DIZERES LEGAIS	<ul style="list-style-type: none"> - Utilização do termo “Serviço Gratuito de Informações”, ao invés de “Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)”.

Fonte: elaboração própria.

De acordo com o quadro 8, os itens obrigatórios à bula do paciente que obtiveram mais não-conformidades em cada item foram:

- 1º) Item 4: apresentou 6 problemas diferentes;
- 2º) Itens 5, 6 e 8: apresentaram 4 problemas diferentes;
- 3º) Item APRESENTAÇÕES: apresentou 3 problemas diferentes.

6.1.1.1 Alerta no item 4: Corante amarelo tartrazina

A RDC 137/2003 prevê advertência específica para medicamentos que contenham em suas formulações o excipiente corante amarelo tartrazina, que deve constar em todas as bulas e embalagens dos medicamentos registrados no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003).

Os corantes podem ser orgânicos ou inorgânicos, naturais ou artificiais. Entre os corantes artificiais, existe o corante amarelo tartrazina (amarelo 5, INS 102 ou FD&C YELLOW #5) encontrado em diversos medicamentos (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006).

A tartrazina é um derivado de alcatrão de carvão com um produto químico similar à estrutura dos benzoatos, compostos azo, pirazol e os ácidos hidroxiaromáticos, que incluem os salicilatos (MILLER, 1982). Por este motivo, há possibilidade de reações alérgicas cruzadas entre a tartrazina e substâncias como: o corante amarelo crepúsculo, o benzoato de sódio (conservante), outros corantes azo, o paracetamol e o ácido acetilsalicílico. Por exemplo, pacientes com sensibilidade à aspirina também podem ser sensíveis à tartrazina (KUMAR; RAWLINGS; BEAMAN, 1993).

A intolerância à tartrazina foi relatada pela primeira vez em 1959 (LOCKEY, 1959) e estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa na década de 70 demonstraram casos de reações alérgicas ao corante amarelo tartrazina (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

A hipersensibilidade à tartrazina ocorre entre 0,6 a 2,9% da população, com maior incidência em pacientes atópicos (alérgicos) ou naqueles com intolerância a salicilatos. A maioria dos aspectos clínicos comuns são: urticária, broncoespasmo, rinite e angioedema (BHATIA, 2000).

Apesar da baixa incidência de sensibilidade à tartrazina na população em geral, as reações adversas decorrentes do uso do corante amarelo tartrazina podem ser severas e ainda confundidas com efeitos colaterais ao princípio ativo do medicamento (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2002).

Em um estudo descritivo, realizado em 2007, em bulas, bulários e demais registros na Anvisa, das seguintes classes terapêuticas: analgésicos/antipiréticos, anti-inflamatórios não esteróides, antibióticos, anti-histamínicos, antieméticos, corticoides orais, corticoides inalatórios, broncodilatadores de ação prolongada, corticosteroides inalatórios associados a broncodilatadores, antileucotrienos e estabilizadores da membrana de mastócitos, foram analisadas 181 apresentações farmacêuticas, onde 47 (26%) apresentaram em sua composição algum corante. Os corantes mais utilizados foram amarelo crepúsculo, tartrazina, vermelho 40 e vermelho ponceau. Cinco formulações não especificaram o tipo de corante, descrevendo-os apenas como corante vermelho ou corante amarelo. Observou-se falta de uniformidade quanto à nomenclatura utilizada para descrever os corantes, onde ora se utilizou o nome comum do corante (ex: amarelo tartrazina), ora a classificação *Federal Food, Drug & Cosmetic - FD&C* (ex: *yellow n.5*), e a maioria não apresentou a nomenclatura padrão *International Numbering System - INS*. Dos oito medicamentos que continham tartrazina, apenas sete apresentaram em sua bula a advertência referente a este corante prevista na RDC 137/2003: "Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica,

entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico" (GERMANA, 2009).

Um problema semelhante foi identificado neste trabalho, na análise das bulas dos medicamentos ARV do PN- DST/Aids. Das 36 bulas analisadas, observou-se na composição do medicamento Prezista (darunavir), a presença de corante amarelo sem classificação, citado apenas como “corante amarelo”. Neste caso, a ausência de classificação do corante gerou dúvida sobre a obrigatoriedade da frase estabelecida pela legislação, ausente na referida bula. Desta forma, a população alérgica a este excipiente pode ter ficado exposta a um excipiente alergênico, por falta de informação na bula.

Por força da legislação, as empresas responsáveis pelos medicamentos que contenham o corante amarelo tartrazina em suas formulações, são obrigadas a destacar de forma clara e visível, a seguinte advertência nas bulas e embalagens destes medicamentos: "Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico" (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003).

6.1.1.2 Fragilidade da RDC 47/2009 acerca do item 7: O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?

O item 7: “O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?”, exigido pela RDC 47/2009 para a bula do paciente, proporciona certa vulnerabilidade à norma. No referido item, a resolução define que a empresa deve descrever a conduta necessária, caso haja esquecimento de administração (dose omitida) do medicamento (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Como aconteceu em aproximadamente 81% das bulas analisadas, os pacientes foram orientados a tomar a dose esquecida (omitida) logo que o usuário se lembrasse, porém, o texto salientava que tomar mais de uma dose de uma só vez poderia ocasionar superdosagem. O problema neste caso é que essas bulas não orientavam sobre o intervalo de tempo a ser respeitado para que não se tomasse doses dobradas (próximas), em caso de esquecimento, não evitando desta maneira o risco da superdosagem.

Em conformidade à legislação, todas as bulas analisadas apresentaram a informação da conduta necessária em caso de esquecimento de dose, porém, na maioria dos casos essa orientação foi dada de forma incompleta. Pelo fato da RDC 47/2009 não exigir claramente que seja informado o intervalo de tempo a ser respeitado para que o usuário não tome doses

dobradas em caso de esquecimento, a segurança do usuário quanto à superdosagem poderia ser comprometida.

Segundo Silva (2000), as bulas disponíveis nas embalagens dos medicamentos, servem mais para atender a uma exigência legal do que propriamente para educar e orientar o paciente quanto ao uso correto dos mesmos.

Um estudo de análise da adequação da forma e conteúdo de bulas à legislação, mostrou que as baixas frequências de apresentação de informações sobre “cuidados de administração” e “interrupção do tratamento” é preocupante, tendo em vista sua importância para a utilização correta do medicamento e para a adesão ao tratamento. Tratam-se de informações específicas que, em princípio, podem ser irrelevantes, mas que delas dependem, muitas vezes, a administração correta de medicamentos (SILVA, 2000).

6.1.1.3 Necessidade das bulas dos medicamentos genéricos e similares serem harmonizadas com a Bula Padrão (medicamento de referência) de acordo com a legislação vigente

A RDC 47/2009 determina que as bulas dos medicamentos genéricos e similares, com mesma forma farmacêutica e mesma concentração, para as quais há registros relacionados ao medicamento de referência, devem ser harmonizadas com as suas respectivas Bulas Padrão quanto à forma e ao conteúdo das informações, para garantir a eficácia e a segurança de uso do medicamento (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

As bulas dos medicamentos genéricos e similares podem diferir das suas respectivas Bulas Padrão apenas nas informações específicas para cada produto, como por exemplo: nome comercial ou marca do medicamento, excipientes, cuidados de armazenamento, prazo de validade, orientações de preparo e reações adversas que sejam relacionadas à formulação do medicamento e não apenas ao princípio ativo (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Após análise das bulas do paciente, observou-se que seis das 36 bulas de genéricos ou similares, aproximadamente 17% delas estavam com seus textos desatualizados em relação à Bula Padrão. Segundo a RDC 47/2009, para alterações nos textos de bula dos medicamentos que possuem Bula Padrão, vinculadas às alterações de suas respectivas Bulas Padrão, exceto para as informações específicas do produto, as bulas devem ser notificadas e disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após a publicação das respectivas Bulas Padrão no Bulário Eletrônico, devendo ser implementadas, independentemente de manifestação prévia da Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Conforme o Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula, a empresa titular do registro do medicamento, deve apresentar junto ao texto de bula um “Histórico de alterações da bula”, por onde é possível visualizar a data em que foi notificada e disponibilizada a nova bula, bem como os dados das alterações, de forma sucinta (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014a).

Analisado o histórico de alterações das bulas (as desatualizadas e as respectivas Bulas Padrão), nenhuma das seis (17%) bulas que se encontravam com seus textos desatualizados, obedeceram o prazo de 180 (cento e oitenta) dias, após a publicação das respectivas Bulas Padrão no Bulário, para atualizarem seus textos conforme a Bula Padrão, o que consistiu no descumprimento da legislação.

No entanto, o dever que as bulas dos medicamentos genéricos e similares possuem de estarem harmonizadas à bula padrão, pode levá-las a um conteúdo de informações incorretas ou insuficientes que comprometam a segurança e a eficácia do uso do medicamento, decorrentes de um efeito em cadeia de erros de informação presentes nas Bulas Padrão.

Todavia, a legislação permite que as empresas titulares dos registros de medicamentos genéricos e similares, que identifiquem informações insuficientes quanto à segurança do medicamento em uma Bula Padrão, possam solicitar sua revisão, de forma justificada, cabendo à Anvisa a análise quanto à pertinência da solicitação e verificação da necessidade de tais alterações (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Na prática, a maior parte desta ação de vigilância acaba se depositando sobre as empresas, partindo delas o interesse em melhorar o texto de suas bulas, caso considerem pertinente.

6.1.1.4 Importância das frases de alerta e a revogação da RDC 60/2010

Dentre os itens obrigatórios à bula do paciente em desconformidade à legislação, com maior recorrência nas 36 bulas analisadas, o item 3: “Quando não devo usar este medicamento?” ficou em 2º lugar, com ausência de alguma contraindicação em aproximadamente 44% das bulas analisadas.

Resultado semelhante foi identificado no estudo de Silva (2000), que também observou a ausência de informações sobre contraindicações em 42% das bulas analisadas. Nelas constava alguma informação relacionada a precauções com o uso do medicamento em situações específicas, tais como na ocorrência de hipersensibilidade ao produto ou de

problemas hepáticos e renais, porém, em apenas uma das bulas ao paciente foi informado sobre em que situações o medicamento é contraindicado.

Com o objetivo de garantir mais segurança ao uso racional de medicamentos mediante o acesso à informação segura e adequada, a Anvisa criou a RDC nº 60, de 17 de dezembro de 2010, que estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes, que são substâncias presentes na fórmula do medicamento, em bulas e rotulagens (embalagens) dos medicamentos. Este regulamento técnico se aplica a todos os medicamentos registrados na Anvisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

De acordo com o conceito da Anvisa, as frases de alerta visam dar destaque às advertências, precauções e contraindicações mais críticas ao uso como forma de prevenir agravos à saúde. As advertências e precauções presentes nas bulas e embalagens dos medicamentos favorecem o uso correto e seguro, pois trazem instruções sobre medidas antecipadas ou avisos importantes (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

As substâncias presentes nas formulações dos medicamentos e que necessitam das frases de alerta foram definidas e organizadas na RDC 60/2010 através de três listas. A Lista I traz as substâncias e as classes terapêuticas que necessitam de frases de alerta. Já a Lista II, traz as substâncias e as classes terapêuticas, com suas respectivas categorias de risco na gravidez e no aleitamento, que necessitam de frases de alerta e a Lista III traz quais as frases de alerta que devem constar nas bulas e rotulagens dos medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010). No entanto, a RDC 60/2010 não se encontra em vigor e os motivos serão descritos ainda neste tópico.

Segundo Ribeiro et al. (2005), a informação deve ter por objetivos promover o uso adequado dos medicamentos e reduzir os riscos associados à exposição. Os autores ressaltam ainda a importância de melhorar a qualidade das informações sobre a segurança do uso dos medicamentos durante a gravidez e a amamentação.

O papel da informação que acompanha o medicamento é ainda mais crítico quando se trata do uso na gravidez e lactação, principalmente devido aos riscos potenciais ao feto e à criança. As informações sobre a segurança do uso de medicamentos nas gestantes e lactantes são usualmente insuficientes para uma análise consistente dos dados, considerando que essas categorias de pacientes não são incluídas nos estudos clínicos realizados durante o desenvolvimento da maior parte dos medicamentos (FDA, 2002).

Essa preocupação a respeito dos efeitos dos medicamentos na gravidez resultou na elaboração de um sistema adotado internacionalmente, que classifica os medicamentos em

cinco categorias, designadas pelas letras A, B, C, D e X, baseado no risco ao desenvolvimento do feto. De acordo com os dados do FDA, cerca de 2/3 dos medicamentos aprovados nos Estados Unidos estão classificados na Categoria C, ou seja, não foram estudados em grávidas humanas e não há estudos em animais, ou aqueles realizados revelaram efeitos adversos (FDA, 2000a e 2000b).

Em geral, as informações sobre os efeitos na gravidez humana tornam-se disponíveis após a comercialização do produto, por meio de relatos de casos clínicos, estudos epidemiológicos e sistemas de notificação de eventos adversos (FDA, 1999). A tabela 2 traz a classificação internacional de risco dos medicamentos para uso na gravidez:

Tabela 2. Classificação internacional de risco dos medicamentos para uso na gravidez

Categoria A	Estudos controlados realizados não demonstraram riscos para o feto durante o primeiro trimestre de gravidez, nem existem evidências de riscos em trimestres posteriores, sendo improvável possibilidade de teratogênese.
Categoria B	Divide-se em: 1. Estudos em animais não demonstraram risco teratogênico, enquanto não se dispõe de estudos controlados na gravidez humana; ou 2. Estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos que não foram confirmados em grávidas humanas durante o primeiro trimestre da gestação, e não existem evidências de riscos em trimestres posteriores.
Categoria C	Divide-se em: 1. Estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos sobre o feto e não existem estudos em mulheres; ou 2. Não existem estudos disponíveis em mulheres, nem em animais. São medicamentos que só devem ser administrados se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.
Categoria D	Existem claras evidências de risco teratogênico, mas os benefícios acarretados com o uso possam torná-los aceitáveis.
Categoria X	Os estudos em animais ou em humanos demonstraram evidentes risco de teratogênese, o que claramente supera o possível benefício em mulheres grávidas. Os medicamentos dessa categoria estão contra-indicados em mulheres que estão ou possam ficar grávidas.

Fonte: RIBEIRO et al., 2005.

As informações encontradas na literatura sobre a lactação recomendam também a restrição ao uso de diversos medicamentos nesta fase, uma vez que podem ser excretados no leite e causar efeitos adversos na criança, ou ainda inibir ou estimular a lactação. Embora o conhecimento sobre a relação entre medicamentos e amamentação tenha aumentado, ainda se desconhece o efeito de muitos fármacos utilizados pela nutriz (BRASIL, 2010a).

Nos casos em que a relação custo-benefício justifique, deve-se interromper a amamentação e garantir o tratamento da lactante, como é o caso das pacientes portadoras do HIV, que não devem amamentar, por causa da contaminação da criança com o vírus. O papel

das bulas, portanto, seria o de contribuir para minimizar os riscos de exposição, quando o emprego de medicamentos durante a gravidez for imprescindível (RIBEIRO et al., 2005).

No item 4: “O que devo saber antes de usar este medicamento?” da bula do paciente, a RDC 47/2009 estabelece que sejam utilizadas advertências e precauções através do uso de frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas ou contra-indicações para uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, conforme norma específica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Uma das normas criadas pela Anvisa com esta finalidade, contendo as frases de alerta específicas, foi a RDC 60/2010. A referida resolução dispunha de frases de alerta para as bulas e rótulos dos medicamentos.

Com a publicação da RDC 60/2010, foi revogada a RDC 137/2003, que tratava de maneira precedente das advertências de uso dos medicamentos. No entanto, a Anvisa torna sem efeito a RDC 60/2010, através da publicação da RDC nº 63, de 23 de dezembro de 2010, que fez com que a RDC 137/2003 passasse a vigorar novamente.

Em estudo realizado no Brasil em 2005, quanto aos riscos na gravidez e lactação associados ao uso de medicamentos, foram analisadas 358 bulas de medicamentos, onde apenas quatro delas informavam a classificação de risco na gravidez (A, B, C, D ou X). Das 196 especialidades farmacêuticas classificadas como de risco na lactação, 94 (48%) informavam a contra-indicação e somente seis (3%) apresentaram informações sobre possíveis reações adversas para o lactente. Essas falhas apontadas neste estudo, são preocupantes na medida em que não alertam a população sobre o correto uso dos medicamentos, podendo causar danos à gestante, feto e criança (RIBEIRO et al., 2005).

Visto a importância das advertências, precauções e contra-indicações que devem ser informadas nas bulas dos medicamentos, é evidente que os usuários ficam expostos a grandes riscos quando não se tem uma regulamentação forte.

A ausência de norma vigente específica, para a utilização de frases de alerta associadas ao uso de medicamentos, que abranja o máximo de informações sobre os riscos associados aos medicamentos, deixa a população vulnerável e coloca apenas nas mãos das empresas a responsabilidade da informação, quando o órgão regulador também deveria exercer o seu papel, criando normas que garantam a segurança dos usuários e fiscalizando o cumprimento destas.

Porém, a RDC 137/2003 cumpre o seu papel para algumas substâncias consideradas de alto risco. A Resolução traz a obrigação da presença de frases de alerta em alguns casos, como para as substâncias a base de misoprostol (substância sujeita a controle especial),

substâncias retinóicas e o fármaco talidomida, que devem conter nas suas embalagens e bulas, conforme determina esta norma, as frases de alerta associadas aos riscos na gravidez (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003).

No entanto, apesar da RDC 60/2010 não estar mais vigente, fica ainda mais clara a sua importância quando se observa que diversas empresas, das bulas analisadas, ainda fazem uso de algumas frases de alerta presentes nesta Resolução, como por exemplo a frase: “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.”, por considerarem tais informações essenciais ao texto de bula.

Analisando o conteúdo, o escopo e a quantidade de frases de alerta presentes na RDC 60/2010 em relação a RDC 137/2003, onde apenas esta última encontra-se vigente, fica comprovado que a RDC 60/2010 possui maior abrangência no que se refere a substâncias e classes terapêuticas de medicamentos, que necessitam de advertências, precauções ou contraindicações, através das suas frases de alerta que padronizam as informações presentes nas bulas e embalagens dos medicamentos, garantindo assim maior segurança aos usuários.

6.1.2 Impossibilidade de análise do conteúdo informativo da bula

Não foi possível analisar o conteúdo informativo da bula do medicamento Farmanguinhos nevirapina, disponibilizada no Bulário Eletrônico na ocasião desta pesquisa, pois o texto da mesma se encontrava com letra muito pequena (ilegível) e disposto em duas colunas. Identificou-se que foi publicada no Bulário Eletrônico a arte gráfica da bula, em tamanho reduzido, sem obedecer a formatação exigida pela legislação vigente.

A RDC 47/2009 em seu Capítulo II- Da forma e conteúdo das bulas, no Artigo 5º, define que as bulas dos medicamentos devem apresentar fonte com tamanho mínimo de 10 pontos para as bulas do paciente. Ainda no Artigo 5º, o parágrafo 3º determina que para a disponibilização da bula no Bulário Eletrônico, o texto deve ser corrido e não apresentar colunas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Ao final desta pesquisa, verificou-se que a bula do medicamento Farmanguinhos nevirapina já havia sido atualizada e publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa nas condições estabelecidas pela RDC 47/2009, quanto à forma e ao conteúdo das bulas.

6.2 QUESTIONAMENTOS DOS CIDADÃOS SOBRE O USO DOS ARV REGISTRADOS NO SAC

A presente pesquisa reuniu os questionamentos dos cidadãos registrados no SAC de Farmanguinhos a respeito do uso dos ARV, no período de 19/01/2010 a 19/10/2017, pois o intervalo de tempo escolhido abrangeu a totalidade dos registros no SAC, desde a publicação e o vigor da RDC 47/2009, datada em 19/01/2010, que veio para estabelecer os requisitos mínimos às bulas dos medicamentos, até o término desta pesquisa.

O quadro 9 demonstra o número de contatos realizados pelos cidadãos e registrados pelo SAC no SE Suite, referentes aos medicamentos ARV de Farmanguinhos, que foram encontrados a partir das 5 palavras-chave utilizadas.

Quadro 9. Busca dos questionamentos sobre o uso dos ARV de Farmanguinhos

PALAVRA-CHAVE	ARV DE FARMANGUINHOS	Nº DE CONTATOS DOS CIDADÃOS
“Atazanavir”	Sulfato de atazanavir	86
“Nevirapina”	Nevirapina	58
“Lamivudina”	Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	482
	Lamivudina	
	Lamivudina + zidovudina	
“Efavirenz”	Efavirenz	578
“Zidovudina”	Lamivudina + zidovudina	261
	Zidovudina	
TOTAL:		1465

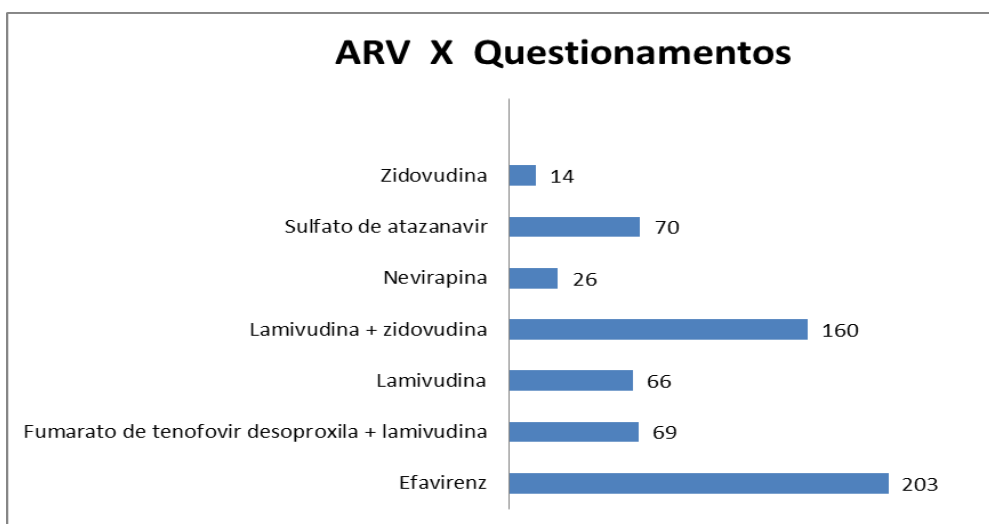
Fonte: elaboração própria.

De acordo com as buscas, os 1465 contatos realizados pelos cidadãos (pacientes e profissionais da saúde), se referiam a todos os tipos de registros do SAC de Farmanguinhos (informações, solicitações, elogios e agradecimentos) para os ARV de Farmanguinhos. No entanto, apenas 21% destes contatos foram coletados e analisados, pois se tratavam de questionamentos dos cidadãos sobre o uso dos medicamentos ARV de Farmanguinhos. Os outros 79% dos contatos não foram analisados, pois não atendiam o escopo deste trabalho, como por exemplo desvios da qualidade, que pelo exposto foram descartados desta pesquisa.

Os 21% dos contatos registrados no SAC, que foram utilizados nesta pesquisa, foram desmembrados em diferentes questionamentos dos cidadãos quanto ao uso dos ARV de Farmanguinhos. Os contatos telefônicos quantificados somaram um total de 608 questionamentos registrados no SAC para os sete ARV que Farmanguinhos detém o registro e comercializa.

Foi quantificado ainda o número de questionamentos para cada ARV, representado pelo gráfico 2. De acordo com a pesquisa realizada, dentre os ARV de Farmanguinhos, o efavirenz apresentou o maior número de questionamentos, enquanto a zidovudina obteve o menor número.

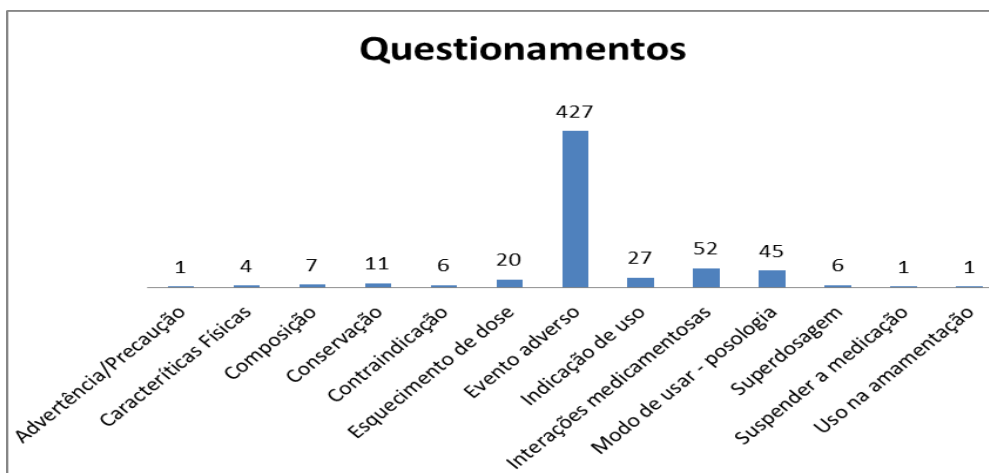
Gráfico 2. Número de questionamentos registrados no SAC por ARV



Fonte: elaboração própria.

Conforme a classificação recebida e apresentada na Metodologia deste trabalho, foi contabilizado o total de questionamentos registrados no SAC para todos os medicamentos ARV de Farmanguinhos em conjunto. Os questionamentos mais frequentes foram: eventos adversos correspondentes a 427 (70%) registros, interações medicamentosas equivalentes a 52 (8,6%) registros e modo de usar – posologia correspondente a 45 (7,4%) registros. O gráfico 3 demonstra estes dados.

Gráfico 3. Número de questionamentos registrados no SAC por classificação



Fonte: elaboração própria.

É importante ressaltar que os eventos adversos apresentaram um número bastante elevado em relação aos demais questionamentos desta pesquisa, visto que em um mesmo contato com o SAC o cidadão notificava diversos eventos diferentes para o mesmo usuário do medicamento.

Segundo Rito (2013), sabe-se que as informações inerentes as reações adversas são notificadas pelo paciente por intermédio do SAC da empresa, tornando-se este um importante serviço, pois faz uma interface entre as queixas do consumidor e a empresa fabricante, sendo a principal fonte da empresa para coletar estas informações.

No entanto, apesar da alta incidência de reações adversas, principalmente no início da terapia ARV, é possível que nem todas as queixas dos pacientes sejam registradas como reações adversas, gerando assim uma subestimação da sua verdadeira incidência na população (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002).

A área responsável pelas ações de vigilância pós-comercialização ou estudo clínico de fase IV, é a farmacovigilância, pois contribui para a manutenção da segurança do medicamento em grandes populações e permite a detecção de eventos adversos que não foram observados nos estudos clínicos, de produtos que atendam aos atributos de segurança, qualidade e efetividade, auxiliando na garantia da segurança do paciente e na promoção do uso racional do medicamento (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Desse modo, pelos métodos utilizados em farmacovigilância, além de se detectar os eventos adversos que não foram descritos na pesquisa clínica, é possível verificar a frequência com que ocorrem e avaliar a gravidade dessas manifestações na saúde do usuário de medicamentos (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Como a maioria dos medicamentos administrados cronicamente, os ARV podem causar toxicidade e efeitos adversos (HOGG et al., 1999).

A utilização diária dos medicamentos ARV pode causar reação adversa e/ou causar um efeito indesejável nos pacientes, uma vez que, dependendo do tipo e frequência dos eventos, os pacientes acabam por não aderir ao tratamento, causando falhas na terapia (MORIEL et al., 2011; PADOIN, 2013; PÁDUA, et al., 2006).

Estudos verificaram que a probabilidade de desenvolver uma reação adversa ao fármaco foi maior nos primeiros seis meses de início da TARV (ELUWA; BADRU; AKPOIGBE, 2012; PÁDUA et al., 2006).

Duval et al. (2004) averiguaram que a ocorrência precoce de reações adversas é uma expressão de um mecanismo de intolerância intrínseca, ao invés de um processo de acumulação tóxica dependente do tempo. Por este motivo, o monitoramento dos pacientes no

início do tratamento é essencial para evitar a ocorrência de reações adversas graves, garantir a adesão aos medicamentos e melhorar o número de notificações de reações adversas.

No entanto, outro estudo mostrou que 45% das reações adversas relatadas ocorreram dentro de 12-24 meses da introdução dos ARV. Isso exige a necessidade de se intensificar o monitoramento das reações adversas também a longo prazo em pacientes em uso de ARV (ELUWA; BADRU; AKPOIGBE, 2012).

A descrição de outro estudo de farmacovigilância ativo, que foi projetado para avaliar a incidência de reações adversas induzidas por terapia ARV em pacientes HIV positivos indianos, demonstrou que 64,78% dos pacientes apresentaram pelo menos uma reação adversa e mudaram para outro regime de fármaco (SRIKANTH et al., 2012).

A terapia ARV é eficaz para o tratamento do HIV, mas também é cada vez mais complexa. Os inúmeros efeitos adversos da terapia podem causar sintomas que afetam várias partes do organismo. Embora os regimes ARV atuais sejam eficazes, eles muitas vezes falham por causa da não adesão (SRIKANTH et al., 2012).

Assim, destaca-se a importância das informações, esclarecimentos e estabelecimento de estratégias que minimizem os efeitos colaterais dos ARV no início e durante o tratamento, os quais podem ser realizados durante o acompanhamento no serviço de saúde (ALMEIDA et al., 2011).

Acredita-se que, por meio de ações de educação em saúde que abranjam a (re)construção dos hábitos das pessoas, seja possível ampliar a cooperação do paciente a fim de melhorar a adesão à terapia e reduzir as complicações que podem acometer o indivíduo em TARV (PADOIN, 2013).

Diante do exposto, fica evidente a importância de se educar o usuário de medicamentos ARV e o papel que as bulas dos medicamentos exercem sobre esta educação, por conterem informações necessárias à segurança do uso e à adesão ao tratamento. Nesta pesquisa, para a correlação dos questionamentos dos cidadãos às bulas do paciente, foi identificado o item da bula que correspondia ao questionamento registrado no SAC. Foi avaliado se a bula do medicamento continha ou não a resposta ao questionamento dos cidadãos e, com base na legislação vigente, justificou-se a presença ou ausência da resposta encontrada na bula.

Todos esses dados se encontram disponíveis no apêndice A deste trabalho e serão descritos a seguir.

6.2.1 Impossibilidade de análise das bulas de alguns medicamentos ARV de Farmanguinhos

As bulas ao paciente dos ARV efavirenz e zidovudina de Farmanguinhos não se encontravam disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa, na ocasião do levantamento realizado em fevereiro de 2017, conforme apresentado no Apêndice B deste trabalho.

Já a bula do ARV nevirapina de Farmanguinhos, disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa, na ocasião do mesmo levantamento, se encontrava com conteúdo ilegível (letra muito pequena), conforme já discutido na impossibilidade de análise do conteúdo das bulas dos ARV do PN-DST/Aids (Item 6.1.2).

Tais fatos impossibilitaram identificar se as informações aos questionamentos dos cidadãos se encontravam disponíveis na bula do paciente. Todavia, foram coletados e quantificados os questionamentos registrados no SAC de Farmanguinhos para estes medicamentos, bem como identificado o item correspondente da bula de acordo com a RDC 47/2009 (apêndice A).

6.2.2 Análise do conteúdo das bulas disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa frente aos questionamentos dos cidadãos

A presente análise foi realizada em quatro bulas do paciente dos sete ARV de Farmanguinhos, que se justifica por apenas estas bulas estarem disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa, na ocasião do levantamento realizado em fevereiro de 2017. As bulas analisadas foram dos seguintes ARV: fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina, lamivudina, lamivudina + zidovudina e sulfato de atazanavir.

Como já relatado em resultados anteriores desta pesquisa, todas as bulas ao paciente dos medicamentos ARV, disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa, possuíam os itens obrigatórios de acordo com a RDC 47/2009 (perguntas e respostas).

Nesta próxima etapa, identificou-se qual o item da bula que correspondia ao questionamento do cidadão e se a resposta presente na bula do medicamento atendia às necessidades do mesmo. Todos esses dados encontram-se presentes no apêndice A deste trabalho.

Usou-se a classificação “SIM” nos casos em que o questionamento do cidadão era respondido com as informações presentes na bula do paciente e “NÃO” quando o questionamento não foi respondido com a bula.

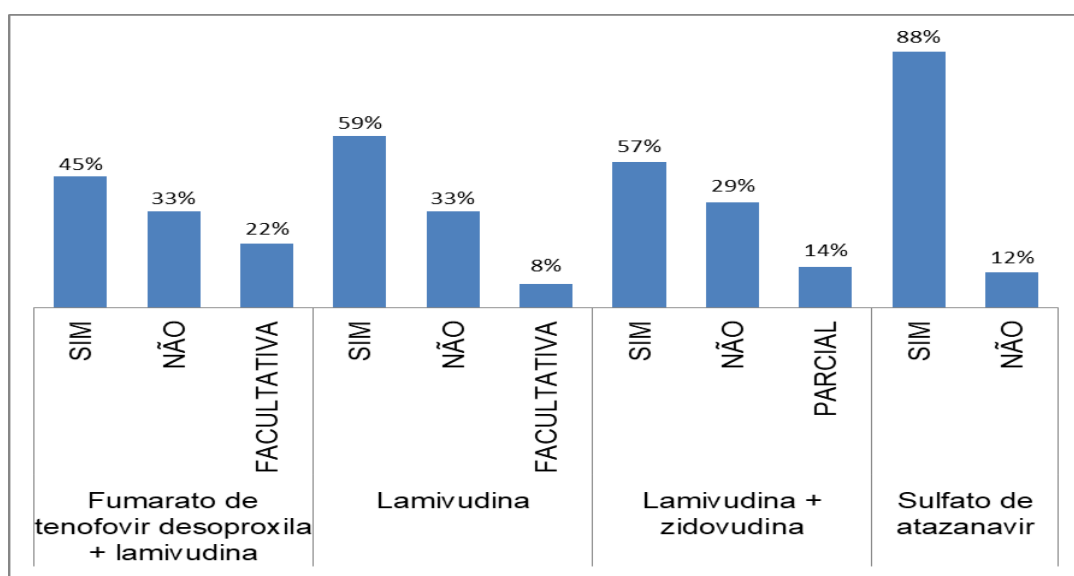
A classificação “FACULTATIVA” foi utilizada quando a resposta ao questionamento do cidadão não aparecia na bula e poderia constar somente quando aplicável. A RDC 47/2009 define que as interações medicamentosas de potencial significância clínica devem ser descritas apenas quando aplicáveis, ficando tal informação a critério da empresa responsável pelo medicamento.

Foi o caso dos questionamentos sobre interações medicamentosas (com alimentos e com exames laboratoriais) para os medicamentos fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina e lamivudina, que não obtiveram respostas nas bulas analisadas.

A classificação “PARCIAL” foi utilizada quando a resposta ao questionamento do cidadão aparecia na bula de forma incompleta. Foi o caso dos questionamentos: interações medicamentosas e eventos adversos do medicamento lamivudina + zidovudina, pois as informações presentes na bula estavam desatualizadas em relação à Bula Padrão, de acordo com o resultado já apresentado e discutido no item 6.1.1.3 deste trabalho.

O gráfico 4 demonstra em percentuais como as bulas dos ARV de Farmanguinhos atendiam aos questionamentos dos cidadãos registrados no SAC, de acordo com as respostas encontradas.

Gráfico 4. Atendimento aos questionamentos dos cidadãos, conforme as bulas dos ARV de Farmanguinhos, disponíveis no Bulário Eletrônico em fevereiro de 2017



Fonte: elaboração própria.

O gráfico apresentado demonstra as respostas (SIM, NÃO, FACULTATIVA e PARCIAL) encontradas nas bulas dos quatro ARV analisados, em atendimento aos questionamentos dos cidadãos registrados no SAC.

Contabilizando todas as respostas, encontradas nas quatro bulas analisadas, têm-se que 60% destas respostas receberam a classificação SIM, ou seja, as informações contidas nas bulas de Farmanguinhos atenderam os questionamentos dos cidadãos; 28% delas receberam a classificação NÃO, pois não atenderam os questionamentos dos cidadãos; 7% das respostas receberam a classificação FACULTATIVA, pois não foram encontradas na bula respostas a tais questionamentos dos cidadãos e conforme a legislação essas informações são obrigatórias somente quando aplicáveis; e 5% das respostas receberam a classificação PARCIAL, pois não atenderam aos questionamentos dos cidadãos de maneira integral, devido à desarmonia do texto com a Bula Padrão, assunto de discussão deste trabalho (Item 6.1.1.3).

A seguir, foram discutidos os questionamentos dos cidadãos que não obtiveram respostas com as bulas analisadas, ou seja, os 28% de resposta “NÃO”. Estes resultados demonstraram que todas as bulas analisadas e disponíveis à população, referentes aos medicamentos que Farmanguinhos detém o registro e comercializa, possuíam problemas que impediam que o usuário sanasse todas as suas dúvidas através da leitura das mesmas.

Os questionamentos dos cidadãos, sem respostas nas bulas do paciente, de acordo com o número de registros no SAC, foram em ordem decrescente: esquecimento de dose, evento adverso (insônia), interação com álcool, composição (milho), superdosagem e advertência/precaução (diabetes).

Os questionamentos sem respostas, mais prevalentes nas quatro bulas analisadas, foram por ordem hierárquica: interação com álcool, esquecimento de dose e superdosagem.

O quadro 10 demonstra com “NÃO” os questionamentos, de acordo com a classificação recebida, que não possuíam respostas nas bulas analisadas.

Quadro 10. Questionamentos dos cidadãos não respondidos com as bulas do paciente, assinalados por NÃO

MEDICAMENTO	Advertência/ Precaução (diabetes)	Composição (milho)	EA (insônia)	Esquecimento de dose	Interação com álcool	Superdosagem
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	—	—	—	NÃO	NÃO	NÃO
Lamivudina	—	—	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
Lamivudina + zidovudina	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
Sulfato de atazanavir	—	—	SIM	SIM	NÃO	—

Fonte: elaboração própria, a partir do apêndice A deste trabalho.

Conforme o quadro 10, dos quatro medicamentos ARV que Farmanguinhos detinha o registro e comercializava, com bula disponível no Bulário Eletrônico em fevereiro de 2017, todos tiveram questionamentos registrados no SAC sobre esquecimento de dose e interação com álcool. Em relação a superdosagem, 3 medicamentos ARV foram questionados pelos cidadãos.

De acordo com os resultados apresentados no quadro 10, 100% dos questionamentos dos cidadãos para as interações do álcool com algum ARV ficaram sem respostas de acordo com as bulas analisadas; 75% dos questionamentos sobre esquecimento de dose não foram sanados com as bulas analisadas e 67% dos questionamentos sobre superdosagem não foram respondidos, pois as informações presentes nas bulas não continham o conteúdo necessário de acordo com a legislação.

Os resultados encontrados demonstraram que nenhuma das bulas analisadas respondeu aos questionamentos relacionados à interação do álcool com os ARV, pois 100% das bulas do paciente não continham nenhum tipo de informação a respeito. Os cidadãos recorreram ao SAC de Farmanguinhos, pois tinham dúvidas sobre a interferência de álcool na TARV, questionando se poderiam fazer uso de bebidas alcoólicas junto com os ARV.

Os usuários de ARV fazem uso contínuo destes medicamentos por longos períodos, seja para profilaxia pós-exposição ao HIV ou para tratamento da infecção por HIV. O MS reconhece que é comum que pessoas sob TARV façam uso de substâncias psicoativas como o álcool e tomem os medicamentos sem orientação médica. Embora a interrupção do uso de álcool seja desejável para quem usa TARV, nem sempre isso acontece (BRASIL, 2010b).

Portanto, para adequada adesão da TARV em pessoas que utilizam álcool e outras drogas recreativas, é necessário não negligenciar esse tema junto ao paciente, abordando-o diretamente. Para uma adequada orientação, é necessário compreender as potenciais interações e seus riscos para quem utiliza TARV (BRASIL, 2010b).

Não existem evidências de que o uso concomitante de álcool reduza o efeito dos ARV. Por outro lado, os problemas do uso de álcool por pacientes em TARV estão ligados à adesão ao tratamento e à hepatotoxicidade (BRASIL, 2010b).

Outro estudo mostrou que o uso de álcool por PVHA está relacionado a um pior prognóstico, com aumento da morbidade e mortalidade (SCHWITTERS et al., 2015), comportamentos sexuais de alto risco, aceleração da progressão da doença, baixa adesão à terapia antirretroviral, declínio dos linfócitos T CD4+ e aumento da carga viral, além da propagação da infecção pelo HIV, pois pessoas alcoolizadas estão mais propensas a manterem

relações sexuais desprotegidas, favorecendo a transmissão do vírus (MARSHALL et al., 2015; SCHWITTERS et al., 2015).

Um estudo realizado em uma região da África, mostrou uma alta prevalência de sintomas depressivos em pacientes recém-diagnosticados infectados pelo HIV e sua associação com abuso de álcool e imunodepressão severa (L'AKOA et al., 2013).

Assim, estudos demonstraram que pacientes em uso de ARV e que consomem álcool possuem uma maior tendência a parar ou a esquecer de tomar alguma dose do tratamento antirretroviral (KADER et al., 2015; YAYA et al., 2014).

O fato de deixar de tomar os medicamentos por uso de álcool ou drogas é um fator que pode prejudicar a realização do tratamento. Há tendência de redução na frequência do uso desses à medida que aumenta a gravidade de transtornos relacionados ao uso de álcool ou outras drogas. Mesmo não havendo o consumo diário, existe, ainda, um consenso errôneo de que as pessoas devam deixar de tomar os medicamentos ao utilizar drogas (BLATT et al., 2009; REGO et al., 2011).

É comum alguns pacientes deixarem de fazer uso dos medicamentos para ingerir bebidas alcoólicas aos finais de semana (SILVA et al., 2015), acarretando em supressão viral incompleta e maior susceptibilidade de resistência viral (CHIBANDA et al., 2014).

No âmbito geral, o uso de álcool é um forte indicador de falhas na adesão aos medicamentos e piora no desfecho clínico de PVHA (MOLINA; BAGBY; NELSON, 2014; WANDERA et al., 2015; WILLIAMS et al., 2014).

O álcool e o uso de outras drogas remetem ao comportamento do paciente frente à doença, podendo ser um fator prejudicial para a realização da TARV, contribuindo para menor sobrevida dos pacientes com HIV/Aids (HELENA; MAFRA; SIMES, 2009).

Assim, de acordo com o citado e confirmado neste estudo, a interação do álcool com medicamentos antirretrovirais é um assunto que precisa constar nas bulas dos pacientes.

A RDC 47/2009 ressalta a obrigatoriedade das informações de potencial significância clínica na bula do paciente, como as interações medicamento-substância química, com destaque para o álcool, onde se deve esclarecer as consequências e prejuízos para o paciente ou para o tratamento (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Pelo exposto na literatura e na legislação brasileira, ficou clara a importância da informação na bula do paciente, contendo os riscos e prejuízos decorrentes das interações e o uso concomitante entre ARV e o uso de álcool.

O segundo questionamento mais prevalente nas bulas analisadas, que não obteve resposta, foi quanto à conduta a ser adotada em caso de esquecimento de dose.

A ausência dessa informação foi encontrada em 75% das bulas analisadas. Os cidadãos tinham dúvidas sobre como proceder após a omissão da dose, se deveriam tomá-la logo que lembrassem ou se deveriam aguardar a dose seguinte.

Das quatro bulas analisadas, apenas uma orientava adequadamente os cidadãos no item: “O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?”, informando que o usuário deveria respeitar um intervalo de tempo de seis horas entre uma dose e outra, em caso de esquecimento.

As demais bulas geraram dúvida na correta conduta a ser adotada, informando que a dose esquecida deveria ser tomada assim que o usuário se lembrasse, porém não poderia ser próxima à dose seguinte, não definindo o intervalo de tempo que o usuário deveria respeitar para não tomar doses próximas.

Já foi discutido anteriormente neste trabalho (Item 6.1.1.2) a fragilidade da RDC 47/2009 acerca do item 7: “O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?”, pois foi encontrado o mesmo problema em 81% das bulas do PN-DST/Aids disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa, analisadas de acordo com a legislação vigente.

Neste caso, a legislação não corrobora para a segurança do usuário, onde a mesma deveria exigir que em caso de omissão de dose, a empresa responsável pelo ARV definisse e informasse um intervalo de tempo seguro, entre uma dose e outra, para se tomar doses esquecidas. Tal deficiência de informação na bula pode levar o usuário a um caso de superdosagem.

As dúvidas sobre superdosagem ocuparam o terceiro lugar no *ranking* de questionamentos mais prevalentes e sem respostas nas bulas analisadas.

Os casos de superdosagem relatados ao SAC foram ocasionados por erro de administração de dose, onde os cidadãos relataram ter tomado doses maiores que a indicada do medicamento, devido à troca das medicações. Os cidadãos tinham dúvidas sobre qual procedimento adotar nestes casos e se teriam alguma reação adversa ou já relatavam algum sintoma percebido.

A resposta a esse tipo de questionamento deveria estar presente no item: “O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?”, o que não aconteceu em 67% das bulas questionadas e analisadas de Farmanguinhos.

De acordo com resultados anteriores desta pesquisa (Item 6.1.1), a análise do conteúdo das bulas do paciente demonstrou que outros três ARV do PN-DST/Aids, disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa (enfuvirtida, fumarato de tenofovir desoproxila e raltegravir), também apresentaram o mesmo problema neste item, pois não descreveram os sintomas da

superdose e/ou não orientaram quanto às medidas preventivas que amenizam o dano até o socorro médico.

Segundo Otero et al. (2008), a omissão de dose por esquecimento e erros no intervalo da dosagem prescrita, que pode acarretar em superdosagem, são erros de medicação.

Os erros de medicação são ocorrências comuns e podem assumir dimensões clinicamente significativas e impor custos relevantes ao sistema de saúde (ANACLETO et al., 2010).

Os medicamentos ARV têm sido utilizados para reduzir a mortalidade e a gravidade das doenças que acompanham o vírus da imunodeficiência humana, mas os erros de medicação com ARV representam uma séria ameaça para reduzir a eficácia e prejudicar os pacientes com HIV (TANVI, 2016).

Pesquisas mostram que mesmo falhas ocasionais na adesão à TARV podem limitar os benefícios do tratamento. Os pacientes de um estudo relataram que o principal motivo para não terem tomado a medicação foi o esquecimento (PADOIN, 2013). Essa irregularidade nos horários e o não cumprimento da prescrição médica, podem estar associados a não aceitação do seu diagnóstico e às atividades cotidianas e de lazer (SILVA, 2009).

Um outro estudo sobre a percepção de dificuldades no uso dos ARV, pontuou relatos de usuários indicando obstáculos que se distribuíram em diferentes motivos, incluindo as categorias: esquecimento de dose, falta de hábito e excesso de medicamentos ("Às vezes durante o trabalho a gente esquece"; "Porque a pessoa tem que viver só para os remédios, tem que estar tomando tudo na hora certa"; "Tomar várias medicações todos os dias é terrível") (SEIDL et al., 2007).

Paterson et al. (2000) reportaram que 81% dos pacientes com 95% ou mais de adesão obtiveram níveis de carga viral abaixo de 400 cópias/mL, em uso de esquemas que incluíam inibidores de protease. Já entre os pacientes com 80% a 90% de adesão, apenas a metade obteve redução satisfatória da carga viral. Outros estudos reforçam esses achados ao concluir que os efeitos máximos desejados do tratamento antirretroviral são obtidos quando se alcança, no mínimo, 95% de adesão às doses prescritas (SCALERA et al., 2002).

Um fator que tem contribuído para a superdosagem é a polifarmácia ou o uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos, sendo esta a principal causa de morte por acidentes nos Estados Unidos (CDC, 2015).

As PVHA têm o dobro do risco de morte decorrente de superdosagem do que pessoas sem infecção pelo HIV (GREEN et al., 2012; MATHERS et al., 2013). O porquê desse risco aumentado de overdose ainda não é claro, mas os motivos propostos incluem fatores ligados

ao HIV como: comorbidades, disfunção hepática, disfunção pulmonar, uso de drogas ilícitas, como o consumo intenso de álcool e isolamento social (EDELMAN et al., 2013; GREEN et al., 2012).

Foram encontrados ainda outros problemas acerca da ausência de respostas na bula do paciente, em atendimento aos questionamentos dos cidadãos.

Como se pode comprovar no apêndice A deste trabalho, houve quatro registros do evento adverso insônia no SAC de Farmanguinhos para o medicamento lamivudina, porém este evento adverso não estava descrito na bula analisada.

De acordo com a análise causal realizada pela equipe técnica de Farmanguinhos e disponível no SE Suite, o uso do medicamento lamivudina poderia ser a causa do evento notificado.

Comprovou-se nesta pesquisa que, apesar do evento adverso insônia não estar descrito na bula do paciente, o mesmo é apresentado na literatura.

Segundo Phillips (1999), muitas das drogas usadas para tratar a infecção pelo HIV e suas complicações apresentam insônia como efeito colateral, é o caso da lamivudina (3TC), um ITRN que impacta significativamente no sono.

Conforme descrito no livro Martindale versão eletrônica (2017), a insônia é um dos efeitos adversos que pode estar associado à lamivudina, seja em monoterapia ou em associação a outros antirretrovirais para o tratamento do HIV.

Em um estudo randomizado realizado com 450 pacientes, que foram submetidos ao regime de lamivudina, juntamente com outros inibidores de transcriptase reversa ou com inibidor de protease não-nucleosídeo, mostrou que em todos os grupos de tratamento foi relatado algum sintoma do sistema nervoso central, como por exemplo a insônia (STASZEWSKI et al., 1999).

Por outro lado, o Memento Terapêutico⁵ de Farmanguinhos também cita a insônia como um dos efeitos adversos para o medicamento lamivudina (FIOCRUZ, 2006).

Em síntese, a literatura apresentada fundamenta a importância de se ter o evento adverso insônia descrito na bula do medicamento lamivudina.

Para reforçar, esta pesquisa verificou na bula do medicamento de referência (Epivir) a ausência do evento adverso insônia na Bula Padrão, inclusive na versão mais atualizada com data de aprovação pela Anvisa em 21/12/2016, consultada em 01/12/2017.

⁵Memento Terapêutico: publicação de responsabilidade dos laboratórios oficiais destinada aos profissionais de saúde que contempla as informações técnico-científicas orientadoras sobre medicamentos disponibilizadas nas bulas dos profissionais de saúde, para a promoção do seu uso racional (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Este resultado apresentou um problema já identificado em outros resultados deste trabalho. Como já discutido anteriormente (Item 6.1.1.3), a RDC 47/2009 exige que as bulas dos medicamentos genéricos e similares sejam harmonizadas com as suas respectivas Bulas Padrão, quanto à forma e ao conteúdo das informações (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Com base nos resultados encontrados nesta pesquisa, esta exigência da legislação pode fragilizar as bulas dos medicamentos genéricos e similares, causando erros nas informações das bulas com um efeito em cadeia.

No entanto, a própria RDC 47/2009 permite que as empresas titulares dos registros de medicamentos genéricos e similares, que venham a identificar informações insuficientes quanto à segurança do medicamento em uma Bula Padrão, possam solicitar a revisão da bula do referênciã, cabendo à Anvisa a análise quanto à pertinência da solicitação e verificação da necessidade de tais alterações (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Diante disto, cabe às empresas responsáveis pelos textos de bula fazer uma revisão sistemática da literatura, para que nenhuma informação a respeito do medicamento deixe de constar nas bulas. Por outro lado, cabe à Anvisa cumprir melhor o seu papel como órgão fiscalizador, no momento da aprovação dos textos de bula disponíveis aos cidadãos. Outro problema encontrado, decorrente dos questionamentos registrados no SAC de Farmanguinhos para o uso dos ARV, foi o caso da desarmonia de informações da bula do medicamento lamivudina + zidovudina em relação à Bula Padrão, que ocorreu por não descrever advertência/precaução para a população diabética, população especial⁶, no item: “O que devo saber antes de usar este medicamento?”, destinado para esta informação.

A bula de Farmanguinhos informou ainda, no item: “Quais os males que este medicamento pode me causar?”, que o medicamento poderia causar mudanças na concentração de glicose sanguínea, porém não trazia a advertência/precaução no local indicado pela RDC 47/2009.

A Bula Padrão (medicamento Biovir) analisada neste trabalho (Item 6.1.1) trazia esta advertência/precaução em local correto, o que indicou que este era um caso de desatualização de texto de bula do medicamento de Farmanguinhos.

⁶Populações especiais: subgrupos de populações que apresentam características especiais, tais como: crianças, idosos, lactentes, gestantes, diabéticos, alérgicos a um ou mais componentes do medicamento, cardiopatas, hepatopatas, renais crônicos, celíacos, imunodeprimidos, atletas e outros que necessitam de atenção especial ao utilizar determinado medicamento (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

A última versão da bula do medicamento lamivudina + zidovudina de Farmanguinhos foi notificada na Anvisa em 19/12/2016, conforme a versão da Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/05/2014.

De acordo com o “Histórico de alterações” da Bula Padrão, houve três novas versões de bula notificadas na Anvisa, após a utilizada por Farmanguinhos (27/05/2014), sendo a primeira delas notificada em 17/06/2016, e já contemplando alterações no item: “O que devo saber antes de usar este medicamento?”. Diante disto, a bula do medicamento lamivudina + zidovudina de Farmanguinhos já deveria conter as informações atualizadas conforme a Bula Padrão.

Assim como já apresentado nos resultados anteriores deste trabalho, seis das 36 bulas de ARV pertencentes ao PN-DST/Aids e disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa estavam com seus textos desatualizados e desarmonizados com sua respectiva Bula Padrão, comprometendo a segurança das informações e descumprindo a legislação, pois nenhuma das seis bulas obedeceu o prazo determinado pela RDC 47/2009 para a atualização dos textos conforme a Bula Padrão (Item 6.1.1.3).

6.2.2.2 A legislação vigente não atende os usuários dos medicamentos

De acordo com os registros no SE Suite, cidadãos recorreram ao SAC de Farmanguinhos, pois tinham dúvidas sobre a presença de substâncias alergênicas na composição dos medicamentos lamivudina + zidovudina e zidovudina, no que tange a presença de glúten e milho (ver apêndice A).

A bula do medicamento lamivudina + zidovudina, analisada neste estudo, por não possuir em sua formulação glúten e milho, não informou sobre a presença dessas substâncias na composição do medicamento, nem apresentou advertências específicas.

No entanto, a discussão que se levantou neste caso foi a falta de legislação específica que abranja todos os excipientes alergênicos que possam estar presentes na composição dos medicamentos.

A RDC 137/2003, que está em vigor, contempla as advertências para bulas e rótulos de embalagens secundárias dos medicamentos, definindo que quando houver presença do excipiente glúten na formulação, uma das seguintes advertências deve ser inserida nas bulas e rótulos: "Atenção portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém Glúten" ou "Atenção: Este medicamento contém Glúten e, portanto é contraindicado para portadores de

Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca" (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003).

No entanto, o milho ou seus derivados, que também são substâncias alergênicas, não estão contemplados nesta legislação específica de advertências. Caso o medicamento apresentasse o milho ou um derivado em sua composição, a legislação deixaria a informação da presença do alergênico descoberta.

Os desintegrantes mais comumente utilizados em preparações farmacêuticas são o amido de milho e seus derivados, tais como o amido pré-gelatinizado e o amido glicolato de sódio (PESSANHA et al., 2012).

A literatura mostra que o amido é bastante utilizado como excipiente farmacêutico primário em formas farmacêuticas sólidas, onde pode ser usado como agente aglutinante, diluente e desintegrante, e suas vantagens são o baixo preço e a alta biocompatibilidade (BRANDÃO, 2010).

A RDC 26/2015 prevê a obrigatoriedade da informação sobre as principais substâncias alergênicas para alimentos, porém também não prevê presença de milho (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015c).

Outro resultado a ser considerado nesta pesquisa, é que apesar de todas as bulas analisadas dos ARV de Farmanguinhos informarem sobre a correta conservação dos medicamentos, um questionamento de um cidadão sobre a conservação recomendada na bula do medicamento fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina merece destaque.

O cidadão questiona que as temperaturas em algumas regiões do Brasil costumam ser em média superiores à máxima indicada nas bulas para a correta conservação do medicamento à temperatura ambiente (15 e 30°C). O cidadão tem dúvida se garantirá as condições ideais do medicamento, deixando-o à temperatura ambiente, pois mora em região muito quente, que frequentemente ultrapassa à máxima recomendada.

De acordo com a OMS, o Brasil pertence à zona climática IV, classificada para os países quentes e úmidos. Por esta zona ser a mais estressante, os estudos de estabilidade mundialmente são avaliados em condições definidas (MATHEWS, 1999).

Os estudos de estabilidade devem garantir que a identidade, potência, pureza e inocuidade dos produtos farmacêuticos serão preservadas durante todo o seu prazo de validade. Tais estudos são classificados em acelerado, de longa duração e de acompanhamento (MEIRELLES, 2014).

Esse conjunto de testes visa obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos a fim de se definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem

e condições de armazenamento especificadas. A RE 01/2005 determina que as recomendações de armazenamento, de acordo com os estudos de estabilidade realizados, devem constar nas bulas e rótulos do medicamento, onde a temperatura ambiente para conservação deve ser entre 15 e 30°C (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2005).

Mesmo cumprindo a legislação, as bulas dos medicamentos não informavam adequadamente ao paciente sobre a conservação dos mesmos. Por não terem conhecimento dos estudos apresentados, a população pode ter dúvida sobre a conservação dos medicamentos e a manutenção da temperatura indicadas na bula.

O ideal seria que uma informação adicional, justificando a temperatura estabelecida nos estudos de estabilidade, fosse descrita na bula do paciente, esclarecendo de forma objetiva à população, as temperaturas indicadas na bula.

Salienta-se que foram identificados ainda três registros no SAC de Farmanguinhos, de cidadãos solicitando as bulas dos medicamentos ARV por falta de acesso na dispensação do medicamento e um registro de paciente que fez contato relatando que o médico que o assiste o pediu para não ler a bula do medicamento, pois poderia induzi-lo ao risco de apresentar algum evento adverso descrito em bula.

6.3 ANÁLISE COMPARATIVA DAS VERSÕES DA BULAS DO PACIENTE NO ANO DE 2017 E A RELAÇÃO COM OS QUESTIONAMENTOS DOS CIDADÃOS SOBRE O USO DOS ARV DE FARMANGUINHOS NESTE MESMO ANO

Foi feita uma análise comparativa entre todas as versões existentes no ano de 2017, das bulas do paciente correspondentes aos quatro ARV de Farmanguinhos, já analisados neste trabalho (Item 6.2.2).

O intuito desta comparação foi verificar se houve mudanças no conteúdo informativo dessas bulas e se as possíveis alterações eram importantes para atender os questionamentos dos cidadãos, registrados no SAC de Farmanguinhos no ano de vigência das bulas.

Foi feito um recorte dos questionamentos coletados no SAC apenas no ano de 2017, visando uma análise mais fidedigna, entre o ano do questionamento do cidadão em comparação ao ano vigente da bula no Bulário Eletrônico da Anvisa.

As atualizações nos textos de bulas, feitas pelas empresas detentoras dos registros dos medicamentos, objetivam atender o determinado pela legislação vigente (RDC 47/2009).

O apêndice D apresenta todos os questionamentos dos cidadãos registrados no SAC de Farmanguinhos no ano de 2017 e as respectivas respostas encontradas nas bulas disponíveis

no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017, data do primeiro levantamento realizado neste trabalho.

Uma nova pesquisa foi feita no Bulário Eletrônico da Anvisa em novembro de 2017, em busca das novas versões das bulas do paciente, desde o levantamento realizado em fevereiro de 2017. Na sequência, foi feita uma análise comparativa do conteúdo informativo, entre as versões de bula encontradas, com foco nas possíveis alterações ocorridas.

O quadro 11 apresenta as versões das bulas do paciente, encontradas no Bulário Eletrônico da Anvisa, que estiveram vigentes no ano de 2017, e exibe ainda todas as alterações que ocorreram entre as versões das bulas do paciente para cada ARV.

Quadro 11: Análise comparativa das mudanças ocorridas nas versões das bulas do paciente, disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa no ano de 2017, dos 4 ARV de Farmanguinhos

(continua)

MEDICAMENTO	Nº DE VERSÕES	VERSÕES DAS BULAS DO PACIENTE VIGENTES EM 2017	ALTERAÇÕES	
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	2	19/12/2016	Primeira versão analisada nesta pesquisa.	
		29/11/2017	Dizeres Legais	Alteração do local de embalagem do medicamento.
Lamivudina	2	12/05/2016	Primeira versão analisada nesta pesquisa.	
		18/08/2017	“O que devo saber antes de usar este medicamento?”	1) Retirada a informação sobre redistribuição, ganho ou perda de gordura corporal (lipodistrofia). 2) Acréscimo de informações sobre lipídeos e glicose séricos. 3) Acréscimo de informações sobre a possibilidade de surgimento de infecções oportunistas. 4) Informa que não há doses específicas para crianças com menos de 3 meses de idade. 5) Acréscimo da interação com medicamentos que contenham sorbitol.
			Dizeres Legais	Retirada das frases da Portaria nº 344/1998: 1) Com retenção da receita; 2) Atenção – O uso incorreto causa resistência do vírus da Aids e falha no tratamento. Justificativa: A RDC 103/2016 exclui as substâncias antirretrovirais da Portaria nº 344/1998 (Substâncias de Controle Especial).

Quadro 11: Análise comparativa das mudanças ocorridas nas versões das bulas do paciente, disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa no ano de 2017, dos 4 ARV de Farmanguinhos

(conclusão)

MEDICAMENTO	Nº DE VERSÕES	VERSÕES DAS BULAS DO PACIENTE VIGENTES EM 2017	ALTERAÇÕES	
Lamivudina + zidovudina	2	19/12/2016	Primeira versão analisada nesta pesquisa.	
		05/05/2017	“O que devo saber antes de usar este medicamento?”	<ol style="list-style-type: none"> 1) Retirada a informação sobre redistribuição, ganho ou perda de gordura corporal (lipodistrofia). 2) Acréscimo de informações sobre lipoatrofia apenas para a zidovudina. 3) Acréscimo de informações sobre lipídeos e glicose séricos. 4) Acréscimo de informações sobre Síndrome da reconstituição imune. 5) Acréscimo de informações sobre a possibilidade de surgimento de infecções oportunistas. 6) Acréscimo da interação com medicamentos que contenham sorbitol.
			“Quais o males que este medicamento pode me causar?”	<ol style="list-style-type: none"> 1) Reação excluída para lamivudina: - Mudanças de distribuição da gordura corporal (lipodistrofia). 2) Reação excluída para zidovudina: - Mudanças de distribuição da gordura corporal (lipodistrofia). 3) Reação incluída para zidovudina: - Lipoatrofia. - Trombocitopenia e pancitopenia.
			Dizeres Legais	Idem às mudanças ocorridas com a lamivudina.
Sulfato de atazanavir	3	20/03/2017	Primeira versão analisada nesta pesquisa.	
		05/07/2017	“O que devo saber antes de usar este medicamento?”	Acréscimo de interação com os medicamentos elbasvir/grazoprevir (utilizado no tratamento da hepatite C).
		13/12/2017	Dizeres Legais	<ol style="list-style-type: none"> 1) Alteração do local de embalagem do medicamento. 2) Alteração do Responsável Técnico.

Fonte: elaboração própria.

O apêndice D demonstra os questionamentos dos cidadãos no ano de 2017, para os quatro ARV de Farmanguinhos utilizados nesta pesquisa, com as respectivas respostas obtidas com a primeira versão de bula do paciente, disponível no Bulário Eletrônico em fevereiro de 2017.

Três destes questionamentos não obtiveram resposta com a primeira versão da bula do paciente, recebendo a classificação “NÃO”, e já foram alvos de discussão neste trabalho. O quadro 12 apresenta os questionamentos não respondidos.

Quadro 12. Questionamentos dos cidadãos no ano de 2017 não respondidos com a versão das bulas do paciente extraídas do Bulário Eletrônico em fevereiro de 2017

MEDICAMENTO	Composição (milho)	Esquecimento de dose	Interação com álcool
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	—	NÃO	—
Lamivudina	—	—	NÃO
Lamivudina + zidovudina	NÃO	—	—

Fonte: elaboração própria, a partir do apêndice D deste trabalho.

6.3.1 Discussão após análise comparativa das versões da bula do paciente em 2017

Com base na análise comparativa feita entre as versões da bula do paciente (quadro 11), foi possível avaliar se os questionamentos dos cidadãos no ano de 2017, que não haviam sido respondidos com a primeira versão da bula obtida em fevereiro de 2017, puderam ser respondidos com as demais versões vigentes neste mesmo ano.

Ocorreu que os questionamentos não respondidos antes permaneceram sem resposta, mesmo após as atualizações das versões da bula do paciente no Bulário Eletrônico da Anvisa.

Verificou-se a retirada das informações sobre redistribuição, ganho ou perda de gordura corporal (lipodistrofia) para o fármaco lamivudina nas novas versões das bulas dos ARV lamivudina e lamivudina + zidovudina.

Em discordância a esta alteração, o apêndice D deste trabalho, mostrou que houve questionamento, no ano de 2017, relacionado ao EA lipodistrofia, para o medicamento lamivudina + zidovudina. E ainda, de acordo com a análise causal realizada por Farmanguinhos e disponível no SE Suite, o evento adverso lipodistrofia em pacientes que utilizam ARV é bastante relatado em outras literaturas.

De acordo com a literatura pesquisada, a lipodistrofia pode ser um possível efeito colateral de medicamentos antirretrovirais (GIRALT et al., 2006).

A lipodistrofia consiste em redistribuição adiposa e anormalidades metabólicas, incluindo dislipidemia e resistência à insulina (BENAVIDES; NAHATA, 2004).

A lipodistrofia cervicodorsal é um resultado bem reconhecido de infecção prolongada pelo HIV e efeito colateral de certos medicamentos contra o HIV. Os pacientes podem apresentar problemas estéticos e funcionais relacionados ao excesso de tecido (GOLD; ANNINO JÚNIOR, 2005).

O primeiro caso de lipodistrofia foi descrito por Mitchell em 1886 e casos mais recentes foram descritos por Barraquer em 1907 e Simons em 1911 (JAMES; BERGER; ELSTON, 2006).

Um estudo que examinou o impacto de antirretrovirais utilizados na terapia de alta eficácia (HAART) na lipodistrofia severa, incluindo a lamivudina, mostrou que dentre os fatores que causam o desenvolvimento da lipodistrofia, está o uso de ITRN (ANTONI, 2015), subclasse dos ARV a qual pertence a lamivudina.

Conforme descrito no livro Martindale versão eletrônica (2017), a acumulação ou redistribuição de gordura corporal (lipodistrofia), incluindo obesidade central, aumento da gordura dorsocervical (corcunda de búfalo), perda periférica, desperdício facial, aumento mamário e aparência cushingóide foram observados em pacientes que receberam terapia antirretroviral, incluindo lamivudina. Anormalidades metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia também foram relatadas.

E ainda, segundo as bulas dos ARV fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina e sulfato de atazanavir de Farmanguinhos, foram observados em pacientes que recebem terapia antirretroviral, redistribuição/acúmulo de gordura corporal, incluindo obesidade, aumento da gordura dorsocervical (corcunda-de-búfalo), perda de gordura periférica e na face, alargamento peitoral e “aparência cushingóide” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016a e 2016b).

Diante do exposto na literatura pesquisada, ficou comprovado que o EA lipodistrofia pode ser ocasionado pelo tratamento com medicamentos contendo lamivudina na composição e, por este motivo, a informação sobre tal evento não deveria ter sido retirada das bulas dos medicamentos lamivudina e lamivudina + zidovudina.

Os textos de bula atualizados (novas versões de bula) foram padronizados conforme as suas respectivas Bulas Padrão, como determina a legislação vigente (RDC 47/2009).

Este resultado apresentou um problema identificado nesta pesquisa pela terceira vez (Itens 6.1.1.3 e 6.2.2), decorrente da atualização das bulas (genéricos e similares) conforme a Bula Padrão, acarretando erros nas informações das bulas com um efeito em cadeia.

Também já foi discutido que as empresas que identificarem informações insuficientes quanto à segurança do medicamento em uma Bula Padrão podem solicitar a revisão da bula do medicamento de referência (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Visando uma ação prática sobre o resultado recorrente nesta pesquisa, como forma de alertar a Anvisa sobre o problema identificado e fazer a correção nos textos das bulas dos medicamentos que apresentaram este problema, foi aberto um protocolo de atendimento com a Anvisa, por intermédio do canal “Fale Conosco”. O protocolo foi atendido pela Anvisa em 5 dias e encontra-se disponível no anexo deste trabalho, juntamente com a resposta recebida.

O anexo contempla ainda as ações necessárias para a solicitação da revisão do texto da Bula Padrão, ou seja, como proceder nos casos em que a empresa do medicamento genérico ou similar identifique a necessidade da Bula Padrão ser revisada pela Anvisa, supondo haver informações equivocadas, ausentes ou inadequadas frente à RDC 47/2009, nos termos do Art. 23 desta resolução.

7 CONCLUSÃO

- Foram encontradas no Bulário Eletrônico da Anvisa apenas 36 bulas dos 57 medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids. Desta forma, 21 (37%) dos medicamentos pertencentes ao PN-DST/Aids, não possuíam bula disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa.

- Das 36 bulas ARV disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa, a análise de conteúdo das bulas mostrou que 81% delas não orientaram adequadamente o paciente sobre a conduta correta para se tomar doses omitidas, uma vez que a legislação não exige claramente que seja informado o intervalo de tempo a ser respeitado para se evitar superdosagem, comprometendo a segurança do usuário;

- Foi verificado o efeito em cadeia de erros de informação, presente nas bulas dos medicamentos genéricos e similares, devido à necessidade de harmonia dos textos de acordo com a Bula Padrão (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b). Foram encontradas, em 17% das bulas analisadas dos genéricos e similares, informações insuficientes, pois os textos estavam desatualizados em relação à Bula Padrão. Foi verificada também a ausência de informação nas bulas dos medicamentos genéricos e similares, decorrente da ausência desta informação nas respectivas Bulas Padrão, por exemplo: o possível EA lipodistrofia com o uso do fármaco lamivudina.

- Foi identificado que 60% das informações presentes nas bulas analisadas de Farmanguinhos atenderam os questionamentos dos cidadãos registrados no SAC quanto ao uso dos ARV.

- Foi observado também que 28% dos questionamentos dos cidadãos não foram respondidos pelas bulas de Farmanguinhos e chamam atenção para informações importantes que deveriam constar nas bulas, segundo a legislação vigente, acarretando dúvidas sobre: Interações com álcool; Modo de usar em caso de omissão de dose; e Superdosagem ocasionadas por erros na administração de doses.

- Foi constatada a importância da RDC 60/2010 e o impacto da sua revogação. Esta norma possui grande abrangência, a nível de substâncias e classes terapêuticas de medicamentos que necessitam de advertências específicas, e contém frases de alerta que padronizam as

informações presentes nas bulas e embalagens dos medicamentos, garantindo assim maior segurança aos usuários. É importante ressaltar que foi observada a utilização das frases de advertências da RDC 60/2010 nas bulas analisadas, mesmo não estando mais em vigor, fortalecendo a importância que a norma exerce sobre as bulas dos medicamentos. Já a legislação vigente que exerce o papel de nortear quanto às advertências específicas (RDC 137/2003) no lugar da RDC 60/2010 não possui a mesma amplitude de informações.

➤ Conclui-se que a regulamentação vigente possui fragilidades que permitem a existência de problemas nas bulas dos medicamentos. Em consequência, os usuários dos medicamentos têm acesso a bulas que não atendem a totalidade de suas necessidades, mesmo quando elas estão em conformidade com a legislação. Por outro lado, foi comprovado que existem bulas ao paciente disponíveis à população que estão em desacordo com a legislação brasileira, podendo induzir ao uso incorreto do medicamento por falta de informação adequada às necessidades do usuário já previstas na regulamentação vigente.

➤ Assim é necessário que o Brasil tenha uma regulamentação mais robusta para que as empresas farmacêuticas elaborem bulas de medicamentos com mais qualidade e que a Anvisa fiscalize com mais rigor as bulas dos medicamentos criadas pela indústria farmacêutica, propiciando à população, nas suas reais necessidades, bulas que informem adequadamente quanto ao uso racional dos medicamentos, garantindo verdadeiramente segurança e eficácia aos usuários.

8 REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bulário Eletrônico**.

2015a. Disponível em:

<<http://portal.Anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Bulas+e+Rotulos+de+medicamentos/Como+acessar+o+Bulario+Eletronico+-+Cidadao+-+Profissionais>>. Acesso em: 04 set. 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bulário Eletrônico**. Bula do paciente, Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina 300 mg + 300 mg, comprimidos revestidos. Fundação Oswaldo Cruz/Farmanguinhos. 2016a. Disponível em:

< http://www.Anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp>. Acesso em: 20 fev. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bulário Eletrônico**. Bula do paciente, Sulfato de atazanavir 200 mg e 300 mg, cápsula gelatinosa dura. Fundação Oswaldo Cruz/Farmanguinhos. 2016b. Disponível em:

< http://www.Anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp>. Acesso em: 20 fev. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bulário Eletrônico**. Bula do profissional de saúde, Celsentri 150 mg e 300 mg, comprimidos revestidos.

GlaxoSmithKline Brasil Ltda. 2016c. Disponível em:

< http://www.Anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp>. Acesso em: 20 fev. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Bulário Eletrônico**.

2017a. Disponível em:

< http://www.Anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp >. Acesso em: 20 jan. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Considerações sobre o corante amarelo tartrazina**. Informe Técnico nº 30. 2007. Disponível em:

<<http://portal.Anvisa.gov.br/documents/33916/388729/Informe+T%C3%A9cnico+n%C2%BA+30%2C+de+24+de+julho+de+2007/d47a1fea-fd03-4e94-8dff-fd87d3b1296a>>. Acesso em: 26 out. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil).

Consultas/Medicamentos. 2017b. Disponível em:

<<http://consultas.Anvisa.gov.br/#/medicamentos/?substancia=21019>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Fale Conosco**. 2018.

Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/fale-conosco>>. Acesso em: 02 jan. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Guia de Redação de Bula**. Brasília, 2009a. 11p.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula**. Brasília, 2014a. 23p.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Informações Técnicas**. 2016d. Disponível em: <<http://portal.Anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas-de-medicamentos>>. Acesso em: 20 out. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Institucional**. 2017c. Disponível em: <<http://portal.Anvisa.gov.br/institucional>>. Acesso em: 11 mar. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Medicamentos - Conceitos Técnicos**. 2017d. Disponível em: <<http://www.Anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#1.6>>. Acesso em: 08 abr. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Perguntas Frequentes**. 2015b. Disponível em: <<http://portal.Anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Bulas+e+Rotulos+de+medicamentos/Bulas/C+Perguntas+Frequentes++Bulas++Cidadao>>. Acesso em: 04 set. 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RE nº 572, de 5 de abril de 2002. Medicamentos contendo o excipiente corante tartrazina (amarelo FD&C nº 5). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 08 abr. 2002, Seção 1, p. 243. Republicada por incorreção em 22 abr. 2002, Seção 1, p. 38.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Autorizar ad referendum, a publicação do Guia para a realização de estudos de estabilidade. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 01 ago. 2005, Seção 1, p.1 e 2.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 137, de 29 de maio de 2003. O registro/renovação de medicamentos pertencentes às classes/princípios ativos relacionados nesta Resolução, só serão autorizados se as bulas contiverem a advertência pertinente, conforme relação anexa. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 02 jun. 2003, Seção 1, p. 31. Republicada por incorreção em 22 set. 2003, Seção 1, p. 30.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 09 set. 2009b, Seção 1, p. 31.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 60, de 17 de dezembro de 2010. Estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 dez. 2010 (Revogada). Tornado sem efeito pela RDC Nº 63, de 23/12/2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 60, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da Anvisa para alterações de textos de bulas de medicamentos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 13 dez. 2012, Seção 1, p. 204.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 13 out. 2014b, Seção 1, p. 660.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução-RDC nº 26, de 02 de julho de 2015. Dispõe sobre os requisitos para rotulagem obrigatória dos principais alimentos que causam alergias alimentares. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 03 jul. 2015c, Seção 1, p. 52.

ALMEIDA, E. L, et al. Adesão dos portadores do hiv/Aids ao tratamento: fatores intervenientes. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 15, n. 2, p. 208-216, 2011.

ALMEIDA, S. M, et al. Estudo da bula de medicamentos: uma análise da situação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 229-236, 2006.

ANACLETO, T. A, et al. ERROS DE MEDICAÇÃO. **Pharmacia Brasileira**, Brasília, 2010.

ANTONI, A. D. A reduction grade of lipodystrophy and limited side effects after HAART regimen with raltegravir, lamivudine, darunavir and ritonavir in na HIV-1 infected patient after six years of antiretroviral therapy. **West Indian Medical Journal**, v. 64, n. 3, p. 291, 2015.

BALBANI, A. P. S, STELZER L. B, MONTOVANI, J. C. Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v.72, n. 3, p. 400-406, 2006.

BATES, D. W, et al. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. **Journal of the American Informatics Association**, Philadelphia, v. 8, n. 4, p. 299-308, 2001.

BENAVIDES, S; NAHATA, M. C. Pharmacologic therapy for HIV-associated lipodystrophy. **Sage Journals**, v. 38, n. 3, p. 448-457, 2004.

BERG-SCHMIDT, M.A. **Erläuterung zur textsorte, packungsbeilage für fertige Arzneimittel. In: Wissenstransfer Arzneimittel. Untersuchungen zu Packungsbeilagen.** Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde. Universität Trier, p. 54-59, 2003.

BERTAGNOLIO, S, et al. The Impact of HIV Drug Resistance on the Selection of First- and Second-Line ART in Resource-Limited Settings. **Journal of Infectious Diseases**, v. 207, n. 2, p. 45-48, 2013.

BHATIA, M. S. Allergy to tartrazine in psychotropic drugs. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 61, p. 473-476, 2000.

BLATT, C. R, et al. Avaliação da adesão aos anti-retrovirais em um município no Sul do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Minas Gerais, v. 42, n. 2, p. 131-136, 2009.

BRANDÃO, A. C. C. **Boas Práticas Farmacêuticas**. 2010. Disponível em: <<http://boaspraticasfarmaceuticas.blogspot.com.br/2010/11/aplicacoes-farmacêuticas-do-amido-o.html>>. Acesso em: 27/12/2017

BRASIL. Ministério da Saúde. **Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2ª edição, 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec. **Ampliação de uso dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir e darunavir disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da infecção pelo HIV. Relatório de Recomendação**. Brasília: Ministério da Saúde, n. 227, 2016a. 25p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. **Lista de doenças e agravos contemplados no Cesaf e seus respectivos medicamentos e insumos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a. 17p. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/maio/07/Lista-de-doen--as-e-agravos-CESAF-e-respectivos-medicamentos-e-insumos-07.05.15.pdf>>. Acesso em: 01 fev. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal Brasil. Saúde. **Brasil bate recorde de pessoas em tratamento contra o HIV e Aids**. 2016b. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2016/01/brasil-bate-recorde-de-pessoas-em-tratamento-contra-o-hiv-e-Aids>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal Brasil. Saúde. **Brasil é líder no tratamento a pacientes soropositivos**. 2013a. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2013/11/brasil-e-lider-no-tratamento-a-pacientes-soropositivos>>. Acesso em: 11 set. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal Brasil. Saúde. **Medicamento 3 em 1 para tratamento da Aids começa a ser distribuído em todo o País**. 2015b. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2015/01/medicamento-3-em-1-para-a-aids-comeca-a-ser-distribuido-em-todo-o-pais>>. Acesso em: 21 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Profilaxia pré-exposição sexual ao HIV: orientações para profissionais de saúde**. 2017a . Disponível em: <file:///C:/Users/bruno/Downloads/folder_orientacao_profissional_saude_10_2017.pdf> Acesso em: 20 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Como iniciar a TARV**. 2017b. Disponível em: <http://www.Aids.gov.br/pcdt/guia_rapida/2>. Acesso em: 23 mar. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Medicamentos**. 2016c. Disponível em: <<http://www.Aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>>. Acesso em: 19 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Medicamentos antirretrovirais**. 2017c. Disponível em: <<http://www.Aids.gov.br/pagina/medicamentos-antirretrovirais>>. Acesso em: 26 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Prevenção**. 2017d. Disponível em: <<http://www.Aids.gov.br/noticia/2015/brasil-vai-liderar-dois-estudos-ineditos-de-profilaxia-pre-exposicao-prep>>. Acesso em: 18 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b - Atualizado em 2015. 416 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids: recomendações do grupo de trabalho de assistência farmacêutica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b. 224 p.

BRITO, A. M; CASTILHO, E. A; SZWARCOWALD, C. L. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Minas Gerais, v. 34, p. 207-217, 2001.

CALDEIRA, T. R; NEVES, E. R. Z; PERINI, E. Evolução histórica das bulas de medicamentos no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 737-743, 2008.

CARDOSO, S. W. “**Efetividade dos esquemas antirretrovirais de primeira e segunda linha utilizados no tratamento de Pacientes com HIV/Aids numa coorte urbana no Rio de Janeiro**”. Tese (Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

CARPENTER, D. **Reputation and power organizational image and pharmaceutical regulation and the FDA**. Princeton: Princeton University Press, 2010.

Center for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Injury Prevention and Control. **Leading cause of injury deaths in the United States**. USA, 2015.

CHIBANDA, D, et al. Mental, neurological, and substance use disorders in people living with HIV/Aids in low and middle-income countries. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 67, n. 1, p. 54-67, 2014.

CINTRA, A. D. Bulas de medicamentos alemãs e brasileiras em contraste: alguns resultados da análise linguística. **Pandaemonium**, São Paulo, v. 15, n. 20, p. 224-261, 2012.

DAVIES, D. 200 years of adverse drug reactions. **Adverse Drug Reactions Bulletin**, London, v. 199, n.1, p. 759-762, 1999.

DICKINSON, R, et al. Providing additional information about the benefits of statins in a leaflet for patients with coronary heart disease: a qualitative study of the impact on attitudes and beliefs. **BMJ Open**, 2016.

DOURADO, I, et al. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia antirretroviral. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, 2006.

DUVAL, X, et al. Study group: incidence of and risk factors for adverse drug reactions in a prospective cohort of HIV infected adults initiating protease inhibitor containing therapy. **Infectious Diseases Society of America**, v. 39, p. 248-255, 2004.

EDELMAN, J. E, et al. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. **Drugs & Aging**, v. 30, p. 613–628, 2013.

ELUWA, G. I; BADRU, T; AKPOIGBE, K. J. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ARV): incidence, type and risk factors in Nigeria. **BMC Clinical Pharmacology**, v. 12, p. 7, 2012 .

FEREMANS, W, et al. Virus-like particles in lymphocytes of seven cases of Aids in black africans. **The Lancet**, v. 2, n. 8340, p. 52-53, 1983.

Food and Drug Administration (FDA). **Conference clinical pharmacology during pregnancy: addressing clinical needs through science**, Washington, 2000a.

Food and Drug Administration (FDA). **Guidance for industry on establishing pregnancy exposure registries**, 2002.

Food and Drug Administration (FDA). **Reproductive health drugs, pregnancy labeling subcommittee meeting**, 2000b.

Food and Drug Administration (FDA). Reviewer Guidance. **Evaluation of human pregnancy outcome data**, 1999.

FRIEDHOFF, L. T. **New drugs: an inside guide to FDA'S new drug approval process for scientists, investors and patients.** New York: PSPG, 2009.

FRIEDMAN-KIEN, A.E, et al. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. Centers for Disease Control. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 30, n. 25, p. 305–308, 1981.

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Agência Fiocruz de Notícias. **No dia mundial de luta contra a Aids, Fiocruz bate recorde de produção de antirretrovirais.** 2014a. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/no-dia-mundial-de-luta-contra-Aids-fiocruz-bate-recorde-de-produ%C3%A7%C3%A3o-de-antirretrovirais>>. Acesso em: 21 out. 2016.

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (Icict/Fiocruz). Sistema Nacional de Informações TóxicoFarmacológicas (Sinitox). **Evolução dos Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico.** 2014b. Disponível em: <<https://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files//%202014-Brasil-Tabela%2010.pdf>>. Acesso em: 04/11/2017.

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos. **Memento Terapêutico.** 2ª ed, 2006.

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos. **Notícias PrEP e PEP.** 2016. Disponível em: <<http://www.far.fiocruz.br/2016/12/prep-e-pep/>>. Acesso em: 09 mar. 2017.

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). **Produção e Inovação-Medicamentos.** 2015. Disponível em: <<http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/medicamentos>>. Acesso em: 11 set. 2015.

GALVÃO, J. A. Política brasileira de distribuição e produção de medicamentos antirretrovirais: privilégio ou um direito? **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 213-219, 2002.

GERMANA, P. S. Presença de corantes e lactose em medicamentos: avaliação de 181 produtos. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 18-26, 2009.

GIRALT, M, et al. HIV-1 infection alters gene expression. In adipose tissue, which contributes to HIV-1/HAART-associated lipodystrophy. **Antiviral Therapy**, v. 6, p. 729–740, 2006.

GOLD, D. R; ANNINO JÚNIOR, D. J. HIV-associated cervicodorsal lipodystrophy: etiology and management. **The Laryngoscope**, v. 115, n. 5, p. 791–795, 2005.

GOMES, R. R. F. M, et al. Utilização dos registros de dispensação da farmácia como indicador da não-adesão à terapia antirretroviral em indivíduos infectados pelo HIV. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 495-506, 2009.

GREEN, T. C, et al. HIV infection and risk of overdose: a systematic review and meta-analysis. **Aids**, v. 26, p. 403–417, 2012.

HALLAL, R, et al. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. **Revista Tempus Actas em Saúde Coletiva**, Brasília, DF, 2013.

HAMMERSCHMIDT, C; SPINILLO, C. G. Articulação tipográfica em bulas digitais: estudo analítico a partir do Bulário Eletrônico da Anvisa. Proceedings of the 6th Information Design International Conference, 5th InfoDesign, 6th CONGIC, **Blucher Design Proceedings**, São Paulo, v. 1, n. 2, 2014.

HAWTHORNE, F. **Inside the FDA: the business and politics behind the drugs we take and the food we eat**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2005.

HELENA, E. T. S; MAFRA, M. L; SIMES, M. Fatores associados à sobrevivência de pessoas vivendo com Aids no Município de Blumenau, Estado de Santa Catarina, Brasil, 1997-2004. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 18, n. 1, p. 45-53, 2009.

HEPLER, C; STRAND, L. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, Bethesda, v. 47, n. 3, p. 533-543, 1990.

HOGG, R. S, et al. Improved survival among HIV infected patients after initiation of triple drug antiretroviral regimens. **Canadian Medical Association Journal**, v. 160 (suppl 5), p. 659-665, 1999.

HORWITZ, A; REUTHER, L; ANDERSEN, E. Patient information leaflets seen through the eyes of patients in a general practice. **Ugeskrift for læger**, p. 171-178, 2009.

JAMES, W. D; BERGER, T. G; ELSTON, D. M. **Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology**. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006.

JONHSON, J. BOOTMAN, L. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. **American Journal of Health System Pharmacy**, Bethesda, v. 54, n.1, p. 554-558, 1997.

KADER, R, et al. Understanding the impact of hazardous and harmful use of alcohol and/or other drugs on arv adherence and disease progression. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. 125088, 2015.

KAGAAYI, J; SERWADDA, D. The history of the HIV/Aids epidemic in Africa. **Current HIV/Aids Reports**, v. 13, p. 187, 2016.

KERN, D.E. **Patient compliance with medical advice. In: principles of ambulatory medicine.** Baltimore: Williams & Wilkins, p. 41-56, 1991.

KESSLER, D.A. Communicating with patients about their medications. **New England Journal of Medicine**, v. 325, p. 1650-1652, 1991.

KINCH, M. S; PATRIDGE, E. An analysis of FDA-approved drugs for infectious disease: HIV/Aids drugs. **Drug Discovery Today**, v. 19, p. 1510–1513, 2014.

KIRK, B. **Chronik des Contergan-falls: tragödie-katastrophe-skandal? In: DerConterganfall:eine unvermeidbare arzneimittelkatastrophe? Zur Geschichte des Arzneistoffs Thalidomid.** Dissertation an der Universität Greifswald, 1998.

KITCHING, J.B. Patient information leaflets - the state of the art. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 83, p. 298-300, 1990.

KUMAR, A, RAWLINGS, R. D, BEAMAN, D. C. The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic/antipyretic, antihistamine/decongestant, cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations. **Pediatrics**, v. 91, p. 927-933, 1993.

L'AKOA, R. M, et al. Prevalence and correlates of depressive symptoms in HIV-positive patients: a cross-sectional study among newly diagnosed patients in Yaounde, Cameroon. **BMC Psychiatry**, v. 13, p. 228, 2013.

LOCKEY, S. D. Allergic reactions due to F D and C yellow No 5, tartrazine, an aniline dye used as a colouring and identifying agent in various steroids. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 17, p. 719-721, 1959.

LYRA JUNIOR, D. P, et al. Bulas de medicamentos usados por idosos com hipertensão: adequação da informação à regulamentação sanitária e possíveis implicações para a saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 6, 2010 .

MACHADO, C. J. S. **Ciências, políticas públicas e sociedade sustentável**. Rio de Janeiro: E-papers, 2012. 282p. ISBN 978-85-7650-336-1.

MADEC, Y, et al. Early control of HIV-1 infection in long-term nonprogressors followed since diagnosis in the ANRS SEROCO/HEMOCO cohort. **Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v. 50, p. 19-26, 2009.

MAGALHÃES, J. L; ANTUNES, A. M. S; BOECHAT, N. Laboratórios farmacêuticos oficiais e sua relevância para saúde pública do Brasil. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 1, p. 85-99, 2011.

MARSHALL, B.D, et al. Drinking trajectories among HIV-infected men who have sex with men: a cohort study of United States veterans. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 148, p. 69-76, 2015.

MARTINDALE. Micromedex. **Lamivudine, adverse Effects**. 2017. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/BC2884/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1691F1/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=65000-1&contentSetId=30>. Acesso em: 20/12/2017.

MARWICK, C. MedGuide: at last a long-sought opportunity for patient education about prescription drugs. **JAMA**, v. 277, p. 949-950, 1997.

MASTROIANNI, P; VARALLO, F. R. Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos. **Editora Artmed**, Porto Alegre, cap. 1, p. 13-26, 2013.

MATHERS, B. M, et al. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 91, p. 102–123, 2013.

MATHEWS, B.R. Regulatory aspects of stability testing in Europe. **Drug Dev Ind Pharm**. Ansel HC, Popovich NG, v. 25, p. 831-856, 1999.

MEIRELLES, L.M.A. Estabilidade de medicamentos: estado da arte. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 11, n. 4, p. 06–26, 2014.

MILLER, K. Sensitivity to tartrazine. **British Medical Journal**, Reino Unido, v. 285, 1982.

MOLINA, P. E; BAGBY, G. J; NELSON, S. Biomedical consequences of alcohol use disorders in the HIV-infected host invited review. **Current HIV Research**, v. 12, n. 4, p. 265-275, 2014.

MORIEL, P, et al. Efeitos das intervenções farmacêuticas em pacientes hiv positivos: influência nos problemas farmacoterapêuticos, parâmetros clínicos e economia. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 5-10, 2011.

MORRIS, L.A. Rationale for patient package inserts. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 35, p. 179-184, 1978.

NEUBACH, C. Die juristischen rahmenkriterien. In: deutsche und französische packungsbeilagen: vergleichende fachtextanalyse von packungsbeilagen der deutschen und französischen sprache zwischen 1991-2007. Hamburg: **Verlag Dr. Kovac**, p. 37-50, 2009.

NICOLSON, D. J, et al. Written information about individual medicines for consumers. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2009.

NUNES, E. P. Dolutegravir versus raltegravir em pacientes em falha à terapia antirretroviral: estudo Sailing. **Brazilian Journal of Infectious Diseases, Educação Médica Continuada**, v. 2, n. 1, p. 16-23, 2016.

NYAMWEYA, S, et al. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: lessons for viral immunopathogenesis. **Reviews Medical Virology**, v. 23, p. 221–240, 2013.

OTERO, P, et al. Medication Errors in Pediatric Inpatients: Prevalence and Results of a Prevention Program. **Pediatrics**, v. 122, p.737-743, 2008.

PADOIN, S. M. M. Adesão à terapia antirretroviral para HIV/Aids. **Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal, Cogitare Enfermagem**, v. 18, n. 3, p. 446-451, 2013.

PÁDUA, C. A. M, et al. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, n. 4, p. 495-505, 2006.

PATERSON, D.L, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, p. 21-30, 2000.

PAULA, C. S, et al. Análise crítica de bulas sob a perspectiva do usuário de medicamentos. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.10, n. 2, 2009 - ISSN 1518-5192.

PESSANHA, A. F. V, et al. Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 2, p. 136-145, 2012.

PFAFFENBACH, G; CARVALHO, O. M; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 48, p. 237-241, 2002.

PHILLIPS, K. D. Physiological and pharmacological factors of insomnia in HIV disease. **Journal of the Association of Nurses in Aids Care**, v. 10, n. 5, p. 93–97, 1999.

PIRES C; VIGÁRIO M; CAVACO, A. Legibilidade das bulas dos medicamentos: revisão sistemática. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 49, n. 4, 2015.

PUORRO, A. T. **Impactos das políticas públicas sobre as patentes dos antirretrovirais para a sustentabilidade do programa de distribuição universal pelo SUS no Brasil**. Dissertação (Mestrado em Saúde e Desenvolvimento) - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 2015.

RAYNOR, D.K.T. Consumer medicines information an international perspective. **Thechronic *ill**, n. 7, 2003.

REGO, S.R.M, et al. Estudo do autorrelato de adesão e uso problemático de álcool em uma população de indivíduos com Aids em uso de HAART. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 1, p. 46-49, 2011.

REIS, R. S. **Panorama patentário dos medicamentos antirretrovirais no Brasil**. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) - Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2012.

REZENDE, K. S. **“As parcerias para o desenvolvimento produtivo e estímulo à inovação em instituições farmacêuticas públicas e privadas”**. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

RIBEIRO M. S. S, et al. Medicamentos de risco para a gravidez e lactação comercializados no Brasil: uma análise de bulas. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 24, n. 3, p. 441-448, 2005.

RITO, P. N. **O estudo da notificação à vigilância sanitária dos eventos adversos causados por produtos cosméticos**. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2013.

ROBINSON, N.J, et al. Proportion of HIV infections attributable to other sexually transmitted diseases in a rural Ugandan population: simulation model estimates. **International Journal of Epidemiology**, v. 26, n.1, p. 180–189, 1997.

SANTOS, R. S. L. **Sustentabilidade do programa nacional de DST/Aids: análise da capacidade de oferta e preços dos medicamentos antiretrovirais**. Dissertação (Mestrado em Política Públicas, Estratégia e Desenvolvimento) - Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010.

SCALERA, A, et al. Clinical and economic implications of non-adherence to HAART in HIV infection. **Disease Management and Health Outcomes**, v. 10, p. 85-91, 2002.

SCHWITTERS, A, et al. HIV and alcohol knowledge, self-perceived risk for HIV, and risky sexual behavior among young HIV-negative men identified as harmful or hazardous drinkers in Katutura, Namibia. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 1182, 2015.

SEIDL, E. M. F, et al. Pessoas vivendo com HIV/Aids: variáveis associadas à adesão ao tratamento antirretroviral. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2007.

SILVA, A. L. C. N; WAIDMAN, M.A.P; MARCON, S. S. Adesão e não adesão à terapia antirretroviral: as duas faces de uma mesma vivência. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 62, n. 2, 2009.

SILVA, J. A, et al. Factors associated with non adherence to antiretrovirals in adults with Aids in the first six months of therapy in Salvador, Bahia, Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 1188-1198, 2015.

SILVA, M. O. **Avaliação da prevalência de resistência transmitida aos antiretrovirais em indivíduos infectados pelo HIV-1 em Salvador - Bahia**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA, 2014.

SILVA, T, et al. Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 184-189 , 2000.

SILVEIRA, C. C. F, et al. Registro, incorporação tecnológica e produção pública de medicamento: estudo sobre o atazanavir. **Revista Visa em Debate Sociedade, Ciência e Tecnologia**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 3, p. 18-27, 2016.

SIQUEIRA, M. T. “**Transferência de tecnologia para produção pública de medicamentos: elementos para discussão do caso Moçambique**”. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

SoftExpert Excellence Suite (SE Suite). 2017. Versão 1.1.6.16. Disponível em: <<http://10.2.16.33/se/index.php?changeuser=>>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

SOUSA, A. I. A; PINTO JÚNIOR, V. L. Análise espacial e temporal dos casos de Aids no Brasil em 1996-2011: áreas de risco aumentado ao longo do tempo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 3, p. 467-476, 2016.

SOUZA, F. N. S. Inflexões na política pública de saúde e propriedade intelectual: o acesso aos medicamentos antirretrovirais no Brasil. **Revista Direito UFMS**, Campo Grande, v. 1, n. 2, p. 55 - 71, 2016.

SRIKANTH, B. A, et al. Incidence of adverse drug reactions in human immune deficiency virus-positive patients using highly active antiretroviral therapy. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 3, n. 1, p. 62–67, 2012.

STASZEWSKI, M.D.S, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, p. 1865-1873, 1999.

SZWARCWALD, C.L; PASCOM, A. R. P, SOUZA JÚNIOR, P.R. Estimation of the HIV incidence and of the number of people living with HIV/Aids in Brazil, 2012. **Journal of Aids & Clinical Research**, v. 6, 2015.

TANSER, F, et al. Concentrated HIV sub-epidemics in generalized epidemic settings. **National Institutes of Health**, published in final edited form as: *Curr Opin HIV Aids*, v. 9, n. 2, p. 115–125, 2014.

TANVI, M. **The impact and sustainability of infectious disease pharmacist interventions on reducing antiretroviral errors and error duration in a critically ill Hiv-infected population over a five-year intervention period**. South Carolina Junior Academy of Science, v.138, 2016.

Unaid (Brasil). Programa Conjunto das Nações Unidas Sobre HIV/Aids. **Acabando com a Aids: o progresso rumo às metas 90-90-90**. 2017a. Disponível em: <<https://unaid.org.br/2017/07/19-mi-em-tratamento-hiv-mortes-relacionadas-aids-caem-no-mundo/>>. Acesso em: 19 fev. 2018.

Unaid (Brasil). Programa Conjunto das Nações Unidas Sobre HIV/Aids. **Estatísticas**. 2017b. Disponível em: <<https://unAids.org.br/estatisticas/>>. Acesso em: 11 jan. 2018.

Unaid (Brasil). Programa Conjunto das Nações Unidas Sobre HIV/Aids. **Prevenção combinada**. 2016. Disponível em: <<http://unAids.org.br/prevencao-combinada/>>. Acesso em: 25 out. 2016.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. National Institutes of Health. MedlinePlus. **HIV/Aids also called: acquired immunodeficiency syndrome, Aids, HIV, human immunodeficiency virus**. 2016. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/hivAids.html>>. Acesso em: 17 out. 2016.

VOLPATO, L.F; MARTINS, L.C; MIALHE, F.L. Bulas de medicamentos e profissionais de saúde: ajudam ou complicam a compreensão dos usuários? **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 309-314, 2009.

WANDERA, B, et al. Alcohol consumption among HIV-infected persons in a large urban HIV clinic in Kampala Uganda: a constellation of harmful behaviors. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. 126236, 2015.

WANG, H, et al. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the global burden of disease study 2015. **The Lancet HIV**, v. 3, n. 8, p. 361–387, 2016.

WEATHERALL, M. **In search of a cure: a history of pharmaceutical discovery**. Oxford: Oxford University Press, 1990.

WILLIAMS, E. C, et al. Alcohol and associated characteristics among older persons living with hiv on antiretroviral therapy. **Substance Abuse**, v. 35, n. 3, p. 245-253, 2014.

WOLFE, S. M; SASICH, L. D; LURIE, P. **Worst pills, best pills: a consumer's guide to avoiding drug-induced death or illness**. New York: Pocket Books, 2005.

World Health Organization (WHO). **Report on a symposium in Oslo: consumption of drugs**. Copenhagen, 1969.

World Health Organization (WHO). **Second meeting on the role of the pharmacists: quality pharmaceutical services benefits for governments and the public.** Geneva, 1993.

YAYA, I, et al. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV and Aids at the regional hospital of Sokodé, Togo. **BMC Public Health**, v. 14, p. 1308, 2014.

APÊNDICES

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continua)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO		Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)
Efavirenz	Composição	Informação*	1	COMPOSIÇÃO	N/A	Não foi possível analisar se as respostas estavam presentes na bula do paciente para este medicamento, pois a mesma não estava disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa.
		Amarelo de tartrazina	1			
	Conservação		3	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?		
	Contraindicação	Gravidez	1	QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		
		Outras	3			
	Esquecimento de dose		8	O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		
	Indicação de uso		8	PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?		
	Interações medicamentosas	Interação com álcool	3	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		
		Interação com alimento	1			
		Interação com medicamentos	13			
		Interação laboratorial	1			
	Modo de usar - posologia		12	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		
Superdosagem		2	O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?			

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Efavirenz	Evento adverso	Informação*	5	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	N/A	Não foi possível analisar se as respostas estavam presentes na bula do paciente para este medicamento, pois a mesma não estava disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa.
		Alergias	3			
		Alucinação	3			
		Anorexia	1			
		Arritmia	1			
		Cefaleia	3			
		↓Concentração	3			
		Depressão	3			
		Diarreia	4			
		Dispneia	4			
		Distúrbio psiquiátrico	3			
		Dor abdominal	5			
		Eritema	5			
		Erupção cutânea	11			
		Fadiga	9			
		Falha terapêutica	3			
		↑Frequência urinária	1			
		Insônia	9			
		Labilidade emocional	1			
		Lipodistrofia	8			
		Náusea	11			
		Parestesia	8			
		Perda da visão	1			
Perda de paladar	1					
Pesadelos	7					
Rash cutâneo	1					
Ressecamento	1					
Sonolência	5					
Tontura	20					
Vômito	6					

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	Conservação	1	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve os cuidados de conservação do medicamento.	
	Esquecimento de dose	4	O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Há dúvidas na conduta a ser adotada, pois o item informa que a dose omitida não deve ser tomada próxima da seguinte, sem definir o tempo para doses próximas.	
	Interações medicamentosas	Interação com álcool	1	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Não há informação sobre interação do medicamento com bebidas alcoólicas.
		Interação com alimentos	1		FACULTATIVA	Ausência de informação no item correspondente. O item: "COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?" informa que o medicamento pode ser ingerido com ou sem alimento.
		Interação com medicamentos	4		SIM	Cita quais medicamentos podem interagir com o ARV e as consequências para o tratamento.
		Interação laboratorial	1		FACULTATIVA	Não há informações sobre interações laboratoriais. A legislação define que as interações medicamentosas de potencial significância clínica devem ser descritas apenas quando aplicáveis.
	Modo de usar - posologia	6	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as principais orientações sobre o modo correto de uso do medicamento.	
	Superdosagem	1	O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?	NÃO	Não orienta quanto às medidas preventivas que amenizam o dano até o socorro médico.	

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	Evento adverso	Informação*	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	SIM	Cita as reações adversas, ordenadas e agrupadas por frequência quando possível.	
		Alergias				3
		Anorexia				1
		Astenia (fraqueza)				2
		Cefaleia				3
		Diarreia				1
		Dispneia				2
		Distúrbio gastrointestinal				4
		Dor abdominal				1
		Eritema				1
		Erupção cutânea				2
		Estomatite				2
		Fadiga				1
		↑Frequência urinária				6
		Icterícia				1
		Insuficiência renal				4
		Mialgia				2
Nefrite	1					
Pirose	1					
Sonolência	2					
Tontura	6					
Vômito	3					

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Lamivudina	Características físicas	2	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as características físicas do medicamento.	
	Conservação	1	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve os cuidados de conservação do medicamento.	
	Esquecimento de dose	1	O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Há dúvidas na conduta a ser adotada. O item informa que a dose omitida deve ser tomada assim que se lembre, porém não pode ser dobrada com a dose seguinte, sem definir o intervalo de tempo para que isso não ocorra.	
	Indicação de uso	10	PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	SIM	Descreve a indicação de uso do medicamento indicando o objetivo terapêutico.	
	Interações medicamentosas	Interação com álcool	1	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Não há informação sobre interação do medicamento com bebidas alcoólicas.
		Interação laboratorial	1		FACULTATIVA	Não há informações sobre interações laboratoriais. A legislação define que as interações medicamentosas de potencial significância clínica devem ser descritas apenas quando aplicáveis.
		Interação com medicamentos	4		SIM	Cita quais medicamentos podem interagir com o ARV e as consequências para o tratamento.
	Modo de usar - posologia	5	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as principais orientações sobre o modo correto de uso do medicamento.	
Superdosagem	1	O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Não orienta quanto às medidas preventivas que amenizam o dano até o socorro médico.		

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Lamivudina	Suspender a medicação	1	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Para os medicamentos sob prescrição médica deve-se utilizar a frase em negrito: “Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”	
	Evento adverso	Informação*	1	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	SIM	Cita as reações adversas, ordenadas e agrupadas por frequência quando possível.
		Depressão	1			
		Diarreia	1			
		Dor abdominal	1			
		Dor de cabeça	1			
		Dor muscular	4			
		Priapismo	1			
		Eritema	2			
		Erupção cutânea	2			
		Fadiga	6			
		Lipodistrofia	4			
		Náusea	4			
		Parestesia	3			
Perda de cabelo	1					
Vômito	3					
Insônia	4	NÃO	Não cita insônia, apesar deste EA já ser conhecido e apresentado na literatura.			

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Lamivudina + zidovudina	Advertência/Precaução (diabetes)	1	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Não descreve advertência/precaução para a população diabética (população especial), visto que este ARV pode causar mudanças na concentração de glicose sanguínea, conforme apresentado no item: “QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?” OBS: Texto desatualizado, pois a bula padrão traz esta informação.	
	Características físicas	1	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as características físicas do medicamento.	
	Composição	glúten	3	COMPOSIÇÃO	SIM	Não há presença de glúten na composição. A RDC 137/2003 prevê frase de advertência quando há presença de glúten na composição.
		milho	1		NÃO	Não há legislação que defina a obrigatoriedade de informação quanto à presença desta substância.
	Conservação	3	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve os cuidados de conservação do medicamento.	
	Contraindicação	2	QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as contraindicações para uso do medicamento.	
	Esquecimento de dose	5	O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Há dúvidas na conduta a ser adotada. O item informa que a dose omitida deve ser tomada assim que se lembre, porém não pode ser dobrada com a dose seguinte, sem definir o intervalo de tempo para que isso não ocorra.	
	Indicação de uso	5	PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	SIM	Descreve a indicação de uso do medicamento apontando o objetivo terapêutico.	

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO		Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)
Lamivudina + zidovudina	Interações medicamentosas	Interação com álcool	2	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Não há informação sobre interação do medicamento com bebidas alcoólicas.
		Interação com medicamentos	7		PARCIAL	Cita quais medicamentos podem interagir com o ARV e as consequências para o tratamento de forma parcial, pois o texto está desatualizado.
	Modo de usar - posologia		9	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as principais orientações sobre o modo correto de uso do medicamento.
	Superdosagem		2	O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve os sintomas que caracterizam a superdose e orienta quanto a medidas preventivas que amenizem o dano até a obtenção do socorro médico.
	Uso na amamentação		1	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve advertência/precaução na lactação (população especial).

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Lamivudina + zidovudina	Evento adverso	Informação*	2	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	PARCIAL	Cita as reações adversas, ordenadas e agrupadas por frequência quando possível, porém de forma parcial, pois o texto está desatualizado.
		Acidose láctica	6			
		Anemia	3			
		Anorexia	3			
		Ansiedade	1			
		Cefaleia	5			
		↓Concentração	3			
		Depressão	2			
		Diarreia	5			
		Dispneia	2			
		Distúrbio gastrointestinal	3			
		Distúrbio psiquiátrico	4			
		Dor abdominal	5			
		Dor muscular	3			
		Eritema	4			
		Erupção cutânea	3			
		Fadiga	3			
		↑Frequência urinária	1			
		Insônia	2			
		Lipodistrofia	15			
		Náusea	10			
		Parestesia	6			
		Perda de paladar	1			
Pirose	1					
Rash cutâneo	1					
Sonolência	3					
Tontura	13					
Tosse	1					
Vômito	5					
Icterícia	2					

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Nevirapina	Características físicas	1	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	N/A	Não foi possível analisar se as respostas estavam presentes na bula do paciente para este medicamento, pois a bula disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa encontra-se com conteúdo ilegível (letra muito pequena).	
	Conservação	1				
	Esquecimento de dose	1	O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?			
	Indicação de uso	3	PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?			
	Modo de usar - posologia	2	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?			
	Evento adverso	Anorexia	1			QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
		Dor de cabeça	1			
		Dor muscular	2			
		Edema	1			
		Priapismo	1			
		Fadiga	3			
		Falha terapêutica	1			
		Náusea	3			
Rash cutâneo		1				
Sonolência		1				
Tontura	1					
Vômito	2					

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Sulfato de atazanavir	Conservação	2	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve os cuidados de conservação do medicamento.	
	Esquecimento de dose	1	O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve a conduta necessária, caso haja esquecimento de dose, definindo o intervalo de tempo para que não se tome doses dobradas.	
	Interações medicamentosas	Interação com álcool	1	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Não há informação sobre interação do medicamento com bebidas alcoólicas.
		Interação com alimento	2		SIM	Informa que o uso do medicamento deve ser feito com alimentos para ajudar na absorção.
		Interação laboratorial	1		SIM	Descreve as interações com exames laboratoriais.
		Interação com medicamentos	5		SIM	Cita quais medicamentos podem interagir com o ARV e as consequências para o tratamento.
	Modo de usar - posologia	5	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as principais orientações sobre o modo correto de uso do medicamento.	

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Sulfato de atazanavir	Evento adverso	Informação*	4	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	SIM	Cita as reações adversas, ordenadas e agrupadas por frequência quando possível.
		Ansiedade	2			
		Astenia	3			
		Cefaleia	1			
		Dispneia	2			
		Distúrbio gastrointestinal	3			
		Distúrbio psiquiátrico	7			
		Dor muscular	2			
		Dor no peito	1			
		Eritema	2			
		Erupção cutânea	1			
		Estomatite	1			
		Fadiga	6			
		↑Frequência urinária	1			
		Icterícia	6			
		Insônia	1			
		Lipodistrofia	1			
		Mialgia	1			
		Náusea	1			
		Parestesia	1			
Rouquidão	1					
Sonolência	2					
Vômito	1					
Tontura	2					

Apêndice A: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite, e as respectivas respostas encontradas nas bulas correspondentes disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(conclusão)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO, FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Zidovudina	Composição (glúten)	1	COMPOSIÇÃO	N/A	Não foi possível analisar se as respostas estavam presentes na bula do paciente para este medicamento, pois a mesma não estava disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa.	
	Indicação de uso	1	PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?			
	Interações medicamentosas	Interação com medicamentos	2			O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
		Interação laboratorial	1			
	Modo de usar - posologia	6	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?			
	Evento adverso	Lipodistrofia	1			QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
		Náusea	1			
Sonolência		1				
TOTAL DE REGISTROS		608	TOTAL DE RESPOSTAS	43		

*Informação (composição e eventos adversos): necessidade dos usuários em conhecer os componentes da fórmula ou quais eventos adversos o medicamento poderia causar.

Fonte: elaboração própria, adaptado (SE Suite, 2017).

Apêndice B: Relação dos medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids do MS, registrados na Anvisa, com identificação das bulas disponíveis no Bulário Eletrônico

(continua)

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA	SUBCLASSES	MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	NOME DO MEDICAMENTO ARV	DETENTOR DO REGISTRO	CONCENTRAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA	BULÁRIO ELETRÔNICO
Darunavir	IP	Prezista	Prezista	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	75 mg	comprimido revestido	Sim
					150 mg	comprimido revestido	
					600 mg	comprimido	
Didanosina	ITRN	Videx	Videx	Bristol Myers Squibb	250 mg	cápsula gelatinosa dura	Sim
					400 mg	cápsula gelatinosa dura	
			Iquego-Didanosina	Indústria Química do Estado de Goiás S.A - Iquego	25 mg	comprimido mastigável	Não
					100 mg	comprimido mastigável	
					200 mg	comprimido mastigável	
Lafepe-Didanosina	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - Lafepe	4 g	pó para preparação extemporânea	Não			
Efavirenz	ITRNN	Stocrin	Stocrin	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda	600 mg	comprimido revestido	Sim
					30 mg/mL	solução oral	
			Lafepe-Efavirenz	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - Lafepe	30 mg/mL	solução	Sim
					50 mg	cápsula gelatinosa dura	
			Efavirenz	Fundação Oswaldo Cruz	100 mg	cápsula gelatinosa dura	Não
					200 mg	cápsula gelatinosa dura	
600 mg	comprimido revestido	Não					

Apêndice B: Relação dos medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids do MS, registrados na Anvisa, com identificação das bulas disponíveis no Bulário Eletrônico

(continuação)

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA	SUBCLASSES	MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	NOME DO MEDICAMENTO ARV	DETENTOR DO REGISTRO	CONCENTRAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA	BULÁRIO ELETRÔNICO
Enfuvirtida	IF	Fuzeon	Fuzeon	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.	90 mg/mL	pó liofilizado para solução injetável	Sim
Estavudina	ITRN	N/A	Furp-Estavudina	Fundação para o Remédio Popular - Furp	30 mg	cápsula gelatinosa dura	Não
					40 mg	cápsula gelatinosa dura	
			Svudin	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	1 mg/mL	pó para solução oral	Sim
			Virodin	Laboratório Teuto Brasileiro S.A.	20 mg	cápsula gelatinosa dura	Não
40 mg	cápsula gelatinosa dura						
Etravirina	ITRNN	Intelence	Intelence	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.	100 mg	comprimido	Sim
					200 mg	comprimido	
Fosamprenavir	IP	Telzir	Telzir	Glaxo Smith Kline Brasil Ltda.	700 mg	comprimido revestido	Sim
					50 mg/mL	suspensão oral	
Fumarato de tenofovir desoproxila	ITRN	Viread	Viread	United Medical Ltda.	300 mg	comprimido revestido	Sim
			Fumarato de tenofovir desoproxila	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	300 mg	comprimido revestido	Sim
			Funed-Tenofovir	Fundação Ezequiel Dias - Funed	300 mg	comprimido revestido	Sim
			Fumarato de tenofovir desoproxila	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - Lafepe	300 mg	comprimido revestido	Sim

Apêndice B: Relação dos medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids do MS, registrados na Anvisa, com identificação das bulas disponíveis no Bulário Eletrônico

(continuação)

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA	SUBCLASSES	MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	NOME DO MEDICAMENTO ARV	DETENTOR DO REGISTRO	CONCENTRAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA	BULÁRIO ELETRÔNICO
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	ITRN	Dupliver	Dupliver	Blanver Farmoquímica Ltda.	300 mg + 300 mg	comprimido revestido	Não
			Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	Fundação Oswaldo Cruz	300 mg + 300 mg	comprimido revestido	Sim
Lamivudina	ITRN	Epivir	Epivir	Glaxo Smith Kline Brasil Ltda.	150 mg	comprimido revestido	Sim
		Lami	Lami	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	10 mg/mL	solução	Sim
		Epivir	Farmanguinhos-Lamivudina	Fundação Oswaldo Cruz	150 mg	comprimido revestido	Sim
			Furp-Lamivudina	Fundação para o Remédio Popular - Furp	150 mg	comprimido revestido	Sim
			Iquego-Lamivudina	Indústria Química do Estado de Goiás S.A - Iquego	150 mg	comprimido revestido	Sim
			Lafepe-Lamivudina	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - Lafepe	150 mg	comprimido	Não
		Epivir	Lamivudina	Theraskin Farmaceutica Ltda.	150 mg	comprimido revestido	Não
		Lami			10 mg/mL	solução oral	
		Epivir	Lamivudina	Eurofarma Laboratórios S.A.	150 mg	comprimido revestido	Não
			Vudirax	Blau Farmacêutica S.A.	150 mg	comprimido revestido	Sim

Apêndice B: Relação dos medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids do MS, registrados na Anvisa, com identificação das bulas disponíveis no Bulário Eletrônico
(continuação)

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA	SUBCLASSES	MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	NOME DO MEDICAMENTO ARV	DETENTOR DO REGISTRO	CONCENTRAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA	BULÁRIO ELETRÔNICO
Lopinavir + ritonavir	IP	kaletra	Kaletra	Abbvie Farmacêutica Ltda.	80 mg/mL + 20 mg/mL	solução oral	Sim
					100 mg + 25 mg	comprimido revestido	
					200 mg + 50 mg	comprimido revestido	
			Lopinavir + ritonavir	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	200 mg + 50 mg	comprimido revestido	Não
Maraviroque	IQ	Celsentri	Celsentri	Glaxo Smith kline Brasil Ltda.	150 mg	comprimido revestido	Sim
					300 mg	comprimido revestido	
Nevirapina	ITRNN	Farmanguinhos-Nevirapina	Farmanguinhos-Nevirapina	Fundação Oswaldo Cruz	200 mg	comprimido	Sim
			Lifal-Nevirapina	Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas S.A - Lifal	200 mg	comprimido	Não
			Nevirax	Fundação Ezequiel Dias - Funed	200 mg	comprimido	Sim
Raltegravir	II	Isentress	Isentress	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.	400 mg	comprimido revestido	Sim
		Não possui			25 mg e 100 mg	comprimido mastigável	
Ritonavir	IP	Norvir	Norvir	Abbvie Farmacêutica Ltda.	100 mg	comprimido revestido	Sim
					80 mg/mL	solução oral	
			Ritonavir	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	100 mg	comprimido revestido	Não
			Ritonavir	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - Lafepe	100 mg	comprimido revestido	Sim
Ritovir	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	100 mg	cápsula gelatinosa mole	Não			

Apêndice B: Relação dos medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids do MS, registrados na Anvisa, com identificação das bulas disponíveis no Bulário Eletrônico

(continuação)

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA	SUBCLASSES	MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	NOME DO MEDICAMENTO ARV	DETENTOR DO REGISTRO	CONCENTRAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA	BULÁRIO ELETRÔNICO
Saquinavir	IP	Svir	Svir	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	200 mg	cápsula gelatinosa mole	Sim
Sulfato de abacavir	ITRN	Ziagenavir	Ziagenavir	Glaxo Smith kline Brasil Ltda.	300 mg	comprimido revestido	Sim
					20 mg/mL	solução oral	
Sulfato de atazanavir	IP	Reyataz	Reyataz	Bristol Myers Squibb Farmacêutica Ltda.	150 mg	cápsula	Sim
					200 mg	cápsula	
					300 mg	cápsula	
			Sulfato de atazanavir	Fundação Oswaldo Cruz	200 mg	cápsula gelatinosa dura	Sim
300 mg	cápsula gelatinosa dura						
Tripranavir	IP	Elodius	Elodius	Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.	250 mg	cápsula mole	Sim
					100 mg/mL	solução oral	

Apêndice B: Relação dos medicamentos ARV pertencentes ao PN-DST/Aids do MS, registrados na Anvisa, com identificação das bulas disponíveis no Bulário Eletrônico

(conclusão)

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA	SUBCLASSES	MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA	NOME DO MEDICAMENTO ARV	DETENTOR DO REGISTRO	CONCENTRAÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA	BULÁRIO ELETRÔNICO
Zidovudina	ITRN	Não possui	Farmanguinhos-Zidovudina	Fundação Oswaldo Cruz	100 mg	cápsula gelatinosa dura	Não
			Lafepe-Zidovudina	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - Lafepe	100 mg	cápsula gelatinosa dura	Não
					250 mg	cápsula gelatinosa dura	
					10 mg/mL	xarope	
			Revirax	Blau Farmacêutica S.A.	250 mg	cápsula gelatinosa dura	Não
			Zidix	Eurofarma Laboratórios S.A.	100 mg	cápsula gelatinosa dura	Não
					10 mg/mL	solução injetável	
					10 mg/mL	solução oral	
Zidovir	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	10 mg/mL	solução injetável	Sim			
Zidoviral	Ibfarma Indústria de Biotecnologia Ftca. Ltda.	100 mg	cápsula gelatinosa dura	Não			
Lamivudina + zidovudina	ITRN	Biovir	Biovir	Glaxo Smith Kline Brasil Ltda.	150 mg + 300 mg	comprimido revestido	Sim
			Farmanguinhos-Lamivudina + zidovudina	Fundação Oswaldo Cruz	150 mg + 300 mg	comprimido revestido	Sim
			Funed-Lamivudina + zidovudina	Fundação Ezequiel Dias - Funed	150 mg + 300 mg	comprimido revestido	Não
			Furp-Lamivudina + zidovudina	Fundação para o Remédio Popular - Furp	150 mg + 300 mg	comprimido revestido	Sim
			Iquego-Lamivudina + zidovudina	Indústria Química do Estado de Goiás S.A - Iquego	150 mg + 300 mg	comprimido revestido	Sim
			Lafepe-Zidovudina + lamivudina	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - Lafepe	300 mg + 150 mg	comprimido revestido	Não

Fonte: elaboração própria, adaptado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017a).

Apêndice C: Itens obrigatórios à bula do paciente, com as respectivas descrições dos itens, conforme a RDC 47/2009

(continua)

ITENS OBRIGATÓRIOS À BULA DO PACIENTE	DESCRIÇÃO DOS ITENS
IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	Nome comercial ou marca do medicamento ou denominação genérica do(s) princípio(s) ativo(s), utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB).
APRESENTAÇÕES	<p>Citar apresentações comercializadas, informando: a forma farmacêutica; a concentração do (s) princípio (s) ativo (s), por unidade de medida ou unidade farmacotécnica; a quantidade total de peso, volume líquido ou unidades farmacotécnicas, conforme o caso, a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável.</p> <p>Citar via de administração, usando caixa alta e negrito.</p> <p>Incluir a frase, em caixa alta e em negrito, "USO ADULTO", "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE ____" ou "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE ____", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro o uso do medicamento. No caso de medicamentos sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro, incluir a frase "USO ADULTO E PEDIÁTRICO".</p>
COMPOSIÇÃO	<p>Para o (s) princípio (s) ativo (s), descrever a composição qualitativa, conforme DCB, e quantitativa e indicar a equivalência sal-base, quando aplicável.</p> <p>Para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB.</p> <p>Para medicamentos com forma farmacêutica cujo estado físico seja líquido e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/mL) e massa por gota (mg/gotas).</p>
PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	Descrever as indicações de uso do medicamento devidamente registradas na Anvisa indicando o objetivo terapêutico.
COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?	<p>Descrever resumidamente as ações do medicamento em linguagem acessível à população em geral.</p> <p>Informar o tempo médio estimado para início da ação terapêutica do medicamento, quando aplicável.</p>
QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	<p>Descrever as contraindicações para o uso do medicamento.</p> <p>No caso de contraindicação de uso do medicamento para populações especiais, incluir as seguintes frases, em negrito:</p> <p>"Este medicamento é contraindicado para uso por ____" (informando a população especial).</p> <p>"Este medicamento é contraindicado para menores de ____" (citando a idade em meses ou anos).</p> <p>No caso de contraindicação de uso do medicamento por homens ou mulheres, incluir uma das seguintes frases, em negrito:</p> <p>"Este medicamento é contraindicado para uso por homens." ou "Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres."</p> <p>No caso de contraindicação do uso do medicamento por mulheres grávidas, incluir, em negrito, de acordo com o período gestacional, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica.</p> <p>No caso de contraindicação para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.</p>

Apêndice C: Itens obrigatórios à bula do paciente, com as respectivas descrições dos itens, conforme a RDC 47/2009

(continuação)

ITENS OBRIGATÓRIOS À BULA DO PACIENTE	DESCRIÇÃO DOS ITENS
<p>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	<p>Descrever as advertências e precauções para o uso adequado do medicamento, incluindo quando aplicável, informações sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cuidados e advertências para populações especiais; - alterações de condições fisiológicas, incluindo aquelas que possam afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas e sensibilidade cruzada. <p>No caso de medicamentos destinados ao tratamento de doenças infecto-contagiosas, inserir orientações sobre as medidas de higiene recomendadas em cada caso.</p> <p>Nos casos de advertências e precauções para uso do medicamento por mulheres grávidas, incluir, em negrito, de acordo com o período gestacional, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica.</p> <p>No caso de advertências e precauções para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.</p> <p>Descrever as interações medicamentosas, por potencial de significância clínica, esclarecendo quanto às consequências e prejuízos para o paciente ou para o tratamento, agrupando os casos similares e dispondo informações, quando aplicável, sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - interações medicamento-medicamento, inclusive com medicamentos fitoterápicos. - caso a interação seja relacionada a uma classe terapêutica, exemplificar com os princípios ativos mais importantes; - interações medicamento-planta medicinal; - interações medicamento-substância química, com destaque para o álcool e nicotina; - interações medicamento-exame laboratorial e não laboratorial; - interações medicamento-doenças; - interações medicamento-alimento. <p>Incluir a frase, em negrito: "Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento." Para os medicamentos vendidos sob prescrição médica, incluir seguinte frase, em negrito: "Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde."</p>

Apêndice C: Itens obrigatórios à bula do paciente, com as respectivas descrições dos itens, conforme a RDC 47/2009

(continuação)

ITENS OBRIGATÓRIOS À BULA DO PACIENTE	DESCRIÇÃO DOS ITENS
<p>ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	<p>Descrever os cuidados de conservação do medicamento. Incluir as seguintes frases em negrito: "Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem." "Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original." Descrever os cuidados específicos de conservação para medicamentos que uma vez abertos ou preparados para o uso sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original, incluindo uma das seguintes frases, em negrito: "Após aberto, válido por ___" (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudos de estabilidade do medicamento) ou "Após preparo, manter ___ por ___" (indicando o cuidado de conservação e o tempo de validade após preparo, conforme estudos de estabilidade do medicamento) Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do medicamento, inclusive após a reconstituição e/ou diluição.. Incluir as seguintes frases em negrito: "Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo." Incluir as seguintes frases em negrito: "Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças."</p>

Apêndice C: Itens obrigatórios à bula do paciente, com as respectivas descrições dos itens, conforme a RDC 47/2009

(continuação)

ITENS OBRIGATÓRIOS À BULA DO PACIENTE	DESCRIÇÃO DOS ITENS
<p>COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	<p>Descrever as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do medicamento.</p> <p>Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável.</p> <p>Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral ou injetável, incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração; - o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s); - o volume final do medicamento preparado; - concentração do medicamento preparado. <p>Descrever a posologia incluindo as seguintes informações:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose para forma farmacêutica e concentração, expresso, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo; - a dose inicial e de manutenção, quando aplicável; - duração de tratamento; - vias de administração; - orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas; - orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro; - orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais. <p>Para os medicamentos com apresentação líquida para uso sistêmico, expressar a dose do medicamento em unidade de medida, em massa ou Unidade Internacional (UI) do princípio ativo, por quilograma (kg) corpóreo ou superfície corporal.</p> <p>Descrever o limite máximo diário de administração do medicamento expresso em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente.</p> <p>Para os medicamentos vendidos sob prescrição médica, incluir as seguintes frases em negrito:</p> <p>"Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico."</p> <p>Conforme característica da forma farmacêutica, incluir a seguinte frase em negrito:</p> <p>"Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado."</p>
<p>O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	<p>Descrever a conduta necessária, caso haja esquecimento de administração (dose omitida), quando for o caso. Incluir a seguinte frase em negrito: "Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista."</p>

Apêndice C: Itens obrigatórios à bula do paciente, com as respectivas descrições dos itens, conforme a RDC 47/2009

(continuação)

ITENS OBRIGATÓRIOS À BULA DO PACIENTE	DESCRIÇÃO DOS ITENS
<p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p>	<p>Citar as reações adversas, ordenando-as e agrupando-as por frequência, das mais comuns para as muitas raras, explicitando os sinais e sintomas relacionados a cada uma. Informar sobre a gravidade e a severidade quando aplicável.</p> <p>Incluir, quando possível, os seguintes textos informativos e explicativos sobre a incidência de ocorrência das reações adversas, antes de citá-las:</p> <p>“Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): _____.”</p> <p>“Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): _____.”</p> <p>“Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): _____.”</p> <p>“Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): _____.”</p> <p>“Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): _____.”</p> <p>Ao classificar a frequência das reações, utilizar os seguintes parâmetros (muito comum, comum-frequente, incomum-infrequente, rara e muito rara):</p> <p>> 1/10 (> 10%) = muito comum</p> <p>> 1/100 e ≤ 1/10 (> 1% e ≤ 10%) = comum (frequente)</p> <p>> 1/1.000 e ≤ 1/100 (> 0,1% e ≤ 1%) = incomum (infrequente)</p> <p>> 1/10.000 e ≤ 1/1.000 (> 0,01% e ≤ 0,1%) = rara</p> <p>≤ 1/10.000 (≤ 0,01%) = muito rara</p> <p>Incluir as seguintes frases em negrito: "Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento."</p> <p>Substituir a frase anterior pela seguinte, quando se tratar de um medicamento novo, referente à molécula nova isolada ou em associação, no Brasil, em condições normais de comercialização ou dispensação durante os cinco primeiros anos de comercialização: “Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.”</p> <p>Substituir a frase anterior pela seguinte, quando já houver passado o prazo dos cinco primeiros anos para molécula nova isolada ou em associação, e incluí-la durante cinco anos de comercialização do medicamento com nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica e/ou nova associação no país: “Atenção: este produto é um medicamento que possui _____ no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico”. (incluindo no espaço: nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica e/ou nova associação, conforme o caso).</p>

Apêndice C: Itens obrigatórios à bula do paciente, com as respectivas descrições dos itens, conforme a RDC 47/2009

(conclusão)

ITENS OBRIGATÓRIOS À BULA DO PACIENTE	DESCRIÇÃO DOS ITENS
O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	<p>Descrever os sintomas que caracterizam a superdose e orientar quanto a medidas preventivas que amenizem o dano até a obtenção do socorro médico. Inserir as seguintes frases em negrito: "Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações."</p>
DIZERES LEGAIS	<p>Informar a sigla "MS" mais o número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (D.O.U.), sendo necessários os 9 (nove) dígitos iniciais.</p> <p>Informar o nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia do responsável técnico da empresa titular do registro.</p> <p>Informar o nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil.</p> <p>Informar o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro.</p> <p>Inserir a expressão "Indústria Brasileira", quando aplicável.</p> <p>Informar o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), de responsabilidade da empresa titular do registro.</p> <p>Incluir as seguintes frases, quando for o caso:</p> <p>"Venda sob prescrição médica" (para os medicamentos de venda sob prescrição médica);</p> <p>"Uso sob prescrição médica." (para embalagens com destinação institucional);</p> <p>"Venda proibida ao comércio." (para os medicamentos com destinação institucional).</p> <p>Incluir, exceto nos textos de bula a serem submetidos eletronicamente à Anvisa, uma das seguintes frases, conforme o caso, em negrito:</p> <p>"Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)." (informando a data de publicação da bula no Bulário Eletrônico);</p> <p>"Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)." (informando a data de publicação da respectiva Bula Padrão no Bulário Eletrônico com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada).</p>

Fonte: elaboração própria, adaptado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009b).

Apêndice D: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite no ano de 2017, e as respectivas respostas encontradas nas bulas disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continua)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO		Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	Conservação		1	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve os cuidados de conservação do medicamento.
	Esquecimento de dose		2	O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Há dúvidas na conduta a ser adotada, pois o item informa que a dose omitida não deve ser tomada próxima da seguinte, sem definir o tempo para doses próximas.
	Modo de usar - posologia		2	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as principais orientações sobre o modo correto de uso do medicamento.
	Interações medicamentosas	Interação com medicamentos	3	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Cita quais medicamentos podem interagir com o ARV e as consequências para o tratamento.
		Interação laboratorial	1		FACULTATIVA	Não há informações sobre interações laboratoriais. A legislação define que as interações medicamentosas de potencial significância clínica devem ser descritas apenas quando aplicáveis.

Apêndice D: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite no ano de 2017, e as respectivas respostas encontradas nas bulas disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO		Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)
Fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina	Evento adverso	Informação*	2	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	SIM	Cita as reações adversas, ordenadas e agrupadas por frequência quando possível.
		Desordens gerais (fadiga, astenia, anorexia)	3			
		Desordens do sistema nervoso (sonolência, tontura)	2			
		Desordens cutâneas e subcutâneas (eritema, prurido, erupção cutânea)	3			
		Desordens gastrointestinais (estomatite, dor de estômago, pirose, vômito)	4			
		Desordens hepatobiliares (icterícia)	1			
		Desordens respiratórias (dispneia)	1			
		Desordens urinárias (nefrite)	1			
Lamivudina	Características físicas		1	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as características físicas do medicamento.
	Indicação de uso		3	PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	SIM	Descreve a indicação de uso do medicamento apontando o objetivo terapêutico.
	Interações medicamentosas	Interação com álcool	1	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	NÃO	Não há informação sobre interação do medicamento com bebidas alcoólicas.
	Modo de usar - posologia		2	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as principais orientações sobre o modo correto de uso do medicamento.

Apêndice D: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite no ano de 2017, e as respectivas respostas encontradas nas bulas disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017

(continuação)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO		Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Lamivudina + zidovudina	Composição	glúten	1	COMPOSIÇÃO	SIM	A RDC 137/2003 prevê frase de advertência quando há presença de glúten na composição.	
		milho	1		NÃO	Não há legislação que defina a obrigatoriedade de informação quanto à presença desta substância.	
	Modo de usar - posologia		1	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as principais orientações sobre o modo correto de uso do medicamento.	
	Superdosagem		1	O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve os sintomas que caracterizam a superdose e orienta quanto a medidas preventivas que amenizem o dano até a obtenção do socorro médico.	
	Evento adverso	Desordens metabólicas e nutricionais (lipodistrofia)		1	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	PARCIAL	Cita as reações adversas, ordenadas e agrupadas por frequência quando possível, porém de forma parcial, pois o texto está desatualizado.
		Desordens gastrointestinais (vômito, dor abdominal)		2			
		Desordens hepatobiliares (icterícia)		2			
		Desordens psiquiátricas (ansiedade)		1			
		Desordens do sistema nervoso (sonolência, ↓concentração)		2			

Apêndice D: Relação dos questionamentos dos cidadãos sobre os medicamentos ARV de Farmanguinhos, registrados no SE Suite no ano de 2017, e as respectivas respostas encontradas nas bulas disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em fevereiro de 2017
(conclusão)

MEDICAMENTO	QUESTIONAMENTO	Nº DE REGISTROS	ITEM DA BULA	RESPOSTA NA BULA (SIM, NÃO FACULTATIVA, PARCIAL OU N/A)	JUSTIFICATIVA (RDC 47/2009 e RDC 137/2003)	
Sulfato de atazanavir	Conservação	1	ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve os cuidados de conservação do medicamento.	
	Modo de usar - posologia	1	COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Descreve as principais orientações sobre o modo correto de uso do medicamento.	
	Interações medicamentosas	Interação com alimento	1	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	SIM	Informa que o uso do medicamento deve ser feito com alimentos para ajudar na absorção.
		Interação laboratorial	1			Descreve as interações com exames laboratoriais.
		Interação com medicamentos	2			Cita quais medicamentos podem interagir com o ARV e as consequências para o tratamento.
	Evento adverso	Informação*	4	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	SIM	Cita as reações adversas, ordenadas e agrupadas por frequência quando possível.
		Desordens psiquiátricas (ansiedade, choro excessivo, depressão, insônia)	5			
		Desordens cutâneas e subcutâneas (eritema, prurido)	2			
		Desordens gastrointestinais (gastrite, estomatite, dor de estômago, vômito)	4			
		Desordens gerais (fadiga, mal-estar)	3			
		Desordens hepatobiliares (icterícia)	3			
Desordens do sistema nervoso (sonolência, tontura, parestesia, rouquidão)		5				
Desordens metabólicas e nutricionais (lipodistrofia)	1					
TOTAL DE REGISTROS	78		TOTAL DE RESPOSTAS	21		

*Informação (eventos adversos): necessidade dos usuários em conhecer quais eventos adversos o medicamento poderia causar.

Fonte: elaboração própria, adaptado (SE Suite, 2017).

ANEXO

Anexo: Protocolo de atendimento da Anvisa, por intermédio do canal “Fale Conosco”

(continua)

Central de atendimento Anvisa: atendimento.central@Anvisa.gov.br

Prezado(a) senhor(a) ALBA LUCIA SILVA DO NASCIMENTO,

Em atenção ao pedido de informação registrado no formulário do Fale Conosco disponível no Portal da Anvisa, em 22/12/2017, às 09:51, o número de protocolo gerado é: 2017912450

Descrição do pedido:

Prezados,

Foi observada a exclusão da informação: “Redistribuição, ganho ou perda de gordura do corpo pode ocorrer em pacientes recebendo combinação de medicamentos antirretrovirais. Consulte seu médico caso perceba mudanças na sua gordura corporal”, para o fármaco lamivudina, nas bulas do paciente dos medicamentos Biovir e Epivir da empresa GlaxoSmithKline Brasil Ltda, disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa em 22/12/2017. Os referidos medicamentos tratam-se de medicamentos de referência e de acordo com a legislação vigente, seus textos de bula devem ser utilizados como Padrão para as demais empresas. Temos o registro dos medicamentos similares Farmanguinhos lamivudina e Farmanguinhos lamivudina + zidovudina, que devido à harmonia dos textos de bula conforme a Bula Padrão, também estão sem essa informação disponível. No entanto, compreendemos que esta é uma informação essencial ao paciente que utiliza a lamivudina e por isto não deveria ter sido excluída. Aguardamos o parecer e providências da Anvisa e solicitamos a revisão dos textos de bula destes medicamentos de referência para que possamos atualizar esta informação nas nossas bulas.

Atenciosamente,

Anvisa Atende

Central de Atendimento

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Anexo: Protocolo de atendimento da Anvisa, por intermédio do canal “Fale Conosco”
(conclusão)

Central de atendimento Anvisa: atendimento.central@Anvisa.gov.br

Prezado (a) Senhor (a),

Em atenção a sua solicitação, informamos que de acordo com o Guia para Submissão Eletrônica de texto de bula (versão 5), item 3.1.2. Medicamentos que possuem Bula Padrão:

"Se a empresa de medicamento genérico ou similar identificar a necessidade da Bula Padrão ser revisada pela Anvisa, supondo haver informações equivocadas, ausentes ou inadequadas frente à RDC 47/09, deve-se solicitar a revisão da Bula Padrão, nos termos do Art. 23 desta resolução, por meio do assunto 10475 - Revisão de Bula Padrão - RDC 47/09."

Por favor, avalie a resposta recebida acessando o link:

<https://pesquisa.Anvisa.gov.br/index.php/241521?lang=pt-BR&encode=>

Atenciosamente,

Anvisa Atende

Central de Atendimento

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

0800 642 9782

Fonte: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018.