

A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

**THE PHARMACOVIGILANCE AND THE IMPORTANCE OF ADVERSE DRUG
REACTION MONITORING**

**LA FARMACOVIGILANCIA Y SU IMPORTANCIA EN EL SEGUIMIENTO DE LAS
REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS**

Márcia Aline Leal Amorim

Farmacêutica e Bioquímica (Universidade Paulista – UNIP), Especialista em Farmácia Hospitalar e Clínica pelo Centro Universitário Uninter.

Marco André Cardoso

Farmacêutico pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), Pós-Doutor em Ciências Farmacêuticas pela UFPR. Pesquisador do Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe.
marcoacardoso@yahoo.com.br

RESUMO

A farmacovigilância é a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos. Os serviços de farmacovigilância, dentre outras atividades, recebem notificações de efeitos adversos a medicamentos, feitas pelos diferentes usuários destes produtos, e têm o papel de analisar essas notificações e disparar ações com o intuito de prevenir, eliminar ou, pelo menos, minimizar riscos de danos à saúde dos pacientes e dos profissionais. Reação Adversa a Medicamento (RAM) é qualquer resposta a um fármaco que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica. As RAM's podem ser classificadas de acordo com a gravidade e causalidade e dependem diretamente dos fatores que predisõem a essas reações. Nenhum medicamento é isento de riscos. Todos têm efeitos colaterais que necessitam ser balanceados versus os potenciais benefícios. Além disso, os esforços para melhorar os sistemas de relato de eventos adversos devem receber especial atenção de toda a comunidade de profissionais de saúde. Este é o único modo de garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos.

Palavras chave: Farmacovigilância. Reações adversas. Uso abusivo. Monitorização de drogas.

A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

ABSTRACT

Pharmacovigilance is the science of the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any drug related problems. The pharmacovigilance services, among other activities, receiving reports of adverse effects to drugs made by different users of these products, and have analyzed the role of these notifications and trigger actions in order to prevent, eliminate or at least minimize the risk of health risks to patients and professionals. Adverse drug reactions (ADR) is any response to a drug that is harmful, unintentional and occurring at the doses normally used in humans for the prophylaxis, diagnosis and treatment of diseases or for the modification of a physiological function. The RAM's can be classified according to severity and causality and depends directly on the factors that predispose these adverse reactions. No medicine is risk-free. All have side effects that need to be balanced against the potential benefits. Moreover, efforts to improve systems for reporting adverse events should receive special attention from the entire community of health professionals. This is the only way to ensure quality and safety of medicines that we use and our patients.

Key words: Pharmacovigilance. Adverse reactions. Abuse of drugs and monitoring.

RESUMEN

La farmacovigilancia es la ciencia relacionada con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o de los problemas relacionados con los medicamentos. Los servicios de farmacovigilancia, entre otras actividades, reciben notificaciones de efectos adversos a los medicamentos, realizadas por los diferentes usuarios de estos productos. Tienen la función de analizar estas notificaciones y activar acciones con el objetivo de prevenir, eliminar, o por lo menos, reducir al mínimo los riesgos de daños a la salud de los pacientes y de los profesionales. La memoria RAM puede ser clasificada de acuerdo a la gravedad y de la causalidad y dependen directamente de los factores que predisponen la aparición de estas reacciones. Ningún medicamento es libre de riesgos. Todos tienen efectos secundarios que deben ser balanceados versus los potenciales beneficios. Además, los esfuerzos para mejorar los sistemas de información sobre los eventos adversos deben recibir especial atención por parte de toda la comunidad de los profesionales de la salud. Esta es la única forma de garantizar la calidad y la seguridad de los medicamentos.

Palabras-clave: Farmacovigilancia. Reacciones adversas. Uso abusivo. Monitorización de drogas

INTRODUÇÃO

Os medicamentos tornaram-se uma importante ferramenta terapêutica no tratamento e profilaxia de muitas enfermidades. Para que a farmacoterapia tenha êxito e produza os resultados esperados, é necessário que o medicamento seja usado para a condição clínica apropriada, prescrito na forma farmacêutica, doses e período de duração do tratamento adequado e que o regime terapêutico prescrito seja cumprido. (MARIN & *et al.*, 2003).

O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem várias facetas. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos, e por outro lado podem aumentar os custos da atenção à saúde quando utilizados inadequadamente e/ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos. (PFAFFENBACH & *et al.*, 2002).

Contudo, mesmo quando utilizado de forma racional, os medicamentos podem levar ao aparecimento de alguns eventos indesejáveis no decorrer do tratamento. Os eventos adversos podem ser identificados durante a fase de estudo sobre o medicamento que ocorre antes da comercialização, conhecida como fase clínica. Os testes clínicos com medicamentos ocorrem em três fases distintas, sendo iniciado com voluntários saudáveis e número limitado de pacientes. À medida que a segurança do medicamento é estabelecida nesse grupo, buscam-se informações adicionais em um número maior de indivíduos, incluindo aqueles que apresentam a doença que se quer tratar e outra grande variedade de problemas clínicos. Contudo, o número de pacientes submetidos aos estudos nas Fases I a III é limitado e a seleção e tratamento dos pacientes geralmente difere dos métodos utilizados na prática clínica (VENULET & HAM, 1996). Ocorre também exclusão de muitos subgrupos importantes da população e, por consequência, de potenciais usuários. Outro ponto negativo é que os estudos geralmente são realizados por um tempo curto, que não corresponde ao tempo total dos tratamentos crônicos. (NUNES, 2000).

Os Ensaios clínicos são parâmetros experimentais constituídos pela Fase I, II e III para verificar a eficácia e segurança dos medicamentos durante a pré-comercialização. Estes ensaios clínicos apresentam limitações para os estudos pós-comercialização, também chamados de estudos de Fase IV, tais como: a) número de pacientes e tempo de duração do tratamento reduzido; b) exclusão de pacientes de risco: idosos, grávidas, crianças, hepatopatas, nefropatas e pacientes polimedicados; c) reações adversas de baixa frequência podem não ser detectadas; d) monitorização de doses. (LAPORTE & CARNÉ, 1993).

Durante a Fase IV, ou fase pós-comercialização, as informações podem ser obtidas através de notificação voluntária pelos profissionais de saúde. A notificação voluntária é a metodologia universalmente adotada na farmacovigilância e consiste na

A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

coleta e comunicação de reações indesejadas que se manifestam após o uso dos medicamentos (ANVISA, 2012). Alguns países ainda utilizam resultados de pesquisas realizadas pelas indústrias e também pelas instituições de ensino. Os dados obtidos são úteis, na medida em que tentam esclarecer os efeitos de uso nas condições clínicas, possibilitando a identificação de algumas reações adversas, sendo as mais frequentes as reações graves ou letais, de óbvia detecção, ou as que se desenrolam em curto prazo. (NUNES, 2000).

Dos eventos adversos de interesse da farmacovigilância, destacam-se as reações adversas a medicamentos, por estarem na base das grandes tragédias relacionadas à utilização de medicamentos em populações e pelo conhecimento de que cerca de metade dos fármacos induz reações adversas detectadas somente na fase pós-comercialização. (DIAS, 2005).

CONCEITOS E OBJETIVOS DA FARMACOVIGILÂNCIA

Os conceitos relacionados à farmacovigilância vêm passando por várias mudanças, o que pode significar o amadurecimento das atividades a ela relacionadas. LAPORTE & CARNÉ (1993) conceituaram a farmacovigilância como um conjunto de atividades destinadas a identificar e avaliar os efeitos do uso agudo e crônico dos tratamentos farmacológicos na população ou em subgrupos expostos a tratamentos específicos. Em 2002, a Organização Mundial da Saúde (OMS) ampliou o conceito de farmacovigilância como sendo a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos. Sob esta ótica, a farmacovigilância passa a ter uma abrangência maior, envolvendo não apenas as reações adversas, mas sim, todo e qualquer evento adverso relacionado aos medicamentos. (OMS, 2002).

Os eventos adversos são entendidos como agravos à saúde de um usuário ou de um paciente que podem estar presentes durante o tratamento com um produto farmacêutico, podendo ser erros de medicamentos, desvio de qualidade dos

medicamentos, reações adversas a medicamentos (RAM), interações medicamentosas e intoxicações. (ROSA & PERINI, 2003; NEBEKER & *et al.*, 2004).

Um fato relevante em relação às RAMs é a constante evolução das indústrias, que fazem cada vez mais pressão sobre os reguladores de medicamentos para abreviar o tempo de revisão para a liberação de novos medicamentos. Em seguida esses medicamentos novos são registrados e expostos à população, sem que os parâmetros de segurança estejam bem avaliados (OMS, 2005). Devido aos riscos potenciais do lançamento de um medicamento sem a devida avaliação, se faz necessário cada vez mais rigor na análise da segurança desses novos medicamentos expostos à população (OMS, 2005).

MÉTODOS

Estudo descritivo do tipo exploratório cujos dados foram coletados em material bibliográfico técnico-científico nas bases de dados da Bireme/Medline, Bireme/Lilacs e SciELO, entre fevereiro e junho de 2012. As palavras-chave usadas foram: farmacovigilância; reações adversas; uso abusivo e monitorização de drogas. A seleção dos estudos obedeceu aos seguintes critérios de inclusão: 1) estudos disponíveis em idioma português, inglês ou espanhol; 2) estudos relacionados ao uso abusivo de fármacos, publicados entre os anos de 1965 a 2012; e 3) estudos com resumo disponível.

A consulta restrita, uma espécie de ferramenta de comunicação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e instituições/estabelecimentos que contribuem com informações sobre segurança de produtos sujeitos a vigilância sanitária, foi realizada em farmácias notificadoras e centros de toxicologia do país, entre fevereiro e junho de 2012.

A consulta de medicamentos comercializados ou com autorização para comercialização no Brasil, foi realizada no sítio <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia>, no Dicionário Terapêutico Guanabara, edição 2011/2012 e nos sistemas de informações como o Datavisa (Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária, versão 1.19 da Anvisa) e I-helps e Optionline®.

RESULTADOS

Nas bases de dados pesquisadas, foram localizados sessenta estudos científicos na Bireme/Medline, 21 na Bireme/Lilacs e 18 no SciELO, totalizando 99 artigos. De acordo com os critérios de inclusão, selecionou-se 18 artigos da base de dados da Bireme/Medline, 10 da Bireme/Lilacs e 13 do SciELO. Resumos de 10 artigos do banco de dados da Bireme/Medline e 5 do Bireme/Lilacs não estavam disponíveis para consulta.

A Farmacovigilância no Brasil

Os primeiros esforços no sentido de abordar as questões relacionadas às reações adversas ocorreram na década de setenta. Foram editadas algumas legislações, que podem ser consideradas tentativas infrutíferas de desenvolvimento da Farmacovigilância. Todavia, um importante referencial foi a Política Nacional de Medicamentos aprovada em 1998. (OPAS, 2002).

Esta teve como propósito garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. (COELHO, 1998; DAINESI, 2005).

Durante as décadas de 80 e 90, a consciência sobre Farmacovigilância começou a ser formada nas escolas de saúde, grupos de defesa do consumidor, centros de informações sobre medicamentos e associações de saúde do profissional. (DIAS, 2012). O projeto não foi adiante e durante a década de 90, ocorreram iniciativas pioneiras em alguns estados como Ceará, Paraná, São Paulo, Mato Grosso do Sul, entre outros. (OPAS, 2002).

Nesse período, destaca-se o Sistema Estadual de Farmacovigilância do Ceará, criado em novembro de 1996, a partir de um convênio realizado entre a Universidade Federal do Ceará e a Secretaria de Estado da Saúde do Ceará, tendo com órgão executor o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos. (COELHO & *et al.*, 1996; COELHO, 1998; SOUZA & *et al.*, 1997).

Em 1999, foi criada a ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (OPAS, 2002; DIAS, 2002) e com ela, o Sistema Nacional de Farmacovigilância, gerenciado pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM), unidade esta integrante da nova Gerência Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós-Comercialização. (DIAS, 2005).

A UFARM é responsável pelo planejamento, coordenação e supervisão do processo de formulação e desenvolvimento das diretrizes e normas técnicas de operação sobre o uso e vigilância de medicamento. Uma estratégia básica da UFARM é o desenvolvimento em nível estadual com foco nas Vigilâncias Sanitárias que formarão centros estaduais (DIAS, 2005). Em maio de 2001, foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), através da Portaria Ministerial MS nº 696, de 7/5/2001. O CNMM está sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM), da Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA, responsável pela implementação e coordenação do SINFAV - Sistema Nacional de Farmacovigilância (ARRAIS, 2002; SOUZA & *et al.*, 2004a). Sua função principal é análise das informações recebidas, e encaminhá-las ao banco de dados do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS. (EDWARDS, 2000; ARRAIS, 2002).

Um dos passos iniciais para a consolidação do sistema de Farmacovigilância brasileiro foi a inserção do Brasil, em 03 de agosto de 2001, como o 62º membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos coordenado pelo Centro de Monitoramento de Uppsala, na Suécia, centro colaborador da OMS. (OPAS, 2002; UMC, 2005; COELHO, 1998).

A proposta inicial da UFARM envolvia a participação de Centros de Farmacovigilância Regionais, já implantados ou em implantação, Hospitais Sentinelas e Médicos Sentinelas (ARRAIS, 2002). A UFARM optou por iniciar a construção do SINFAV com a implantação de Hospitais Sentinelas (ARRAIS, 2002) que é uma rede nacional constituída por cem grandes hospitais, motivada para a notificação de efeitos adversos advindos do uso de produtos de saúde, com vistas para obter a informação para a regularização do mercado. (PETRAMALE, 2002). Neste programa são abordados tecnovigilância, hemovigilância, vigilância de saneantes e infecção hospitalar, além da área de Farmacovigilância que visa monitorar a qualidade e o perfil de segurança dos

A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

medicamentos utilizados em nível hospitalar, além de promover o uso racional de medicamentos. (OPAS, 2002).

Entre 2001 e 2003, a UFARM recebeu 3540 solicitações por e-mail de informações sobre medicamentos e os temas mais destacados foram: legislação, RAM ou queixa técnica e restrição ou proibição de medicamentos. (LACERDA & *et al.*, 2004). Em 2003, 60% das notificações recebidas pela UFARM foram dos hospitais sentinelas (ANVISA), de um total de 1983 notificações (SOUZA & *et al.*, 2004b) e, até agosto de 2004, o CNMM acumulou 4876 notificações. (SOUZA & *et al.*, 2004a).

Paralelamente, a ANVISA está articulando um projeto piloto, chamado de Farmácias Notificadoras, que pretende ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de efeitos adversos a medicamentos e de queixas técnicas de medicamentos, em parceria com a Vigilância Sanitária e o Conselho Regional de Farmácia de cada estado, estimulando o desenvolvimento de áreas de saúde em farmácias e drogarias. Com essa nova postura, a farmácia torna-se o elo entre a população e o Governo. Inicialmente, os estados de São Paulo e Santa Catarina desenvolvem as atividades previstas. (ANVISA, 2007).

IMPORTÂNCIA DOS ESTUDOS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Com a Farmacovigilância podem ser gerados, o conhecimento da situação real em relação ao uso racional de medicamentos em uma determinada comunidade, detecção de reações adversas mais frequentes e mais graves em uma região, comparação com a legislação nacional e condução de medidas internacionais, intervenção no sistema de cuidados através dos agentes de saúde, estudos farmacoeconômicos para determinar o custo social, número de leitos hospitalares ocupados decorrente de reações adversas a medicamentos, determinação de incapacidade e perda de tempo envidados pelos profissionais de laboratório além do custo direto do tratamento necessário. Ainda, determinação das reações adversas a medicamentos advindas de drogas prescritas e também da automedicação – venda livre e medicamentos tradicionais caseiros e folclóricos. (VALSECIA, 2000; JUNQUEIRA & *et al.*, 2011; COELHO, 1998).

Revista Saúde e Desenvolvimento | vol.4 n.2 | jul/dez 2013

Em função do exposto acima, surgiram em vários países sistemas de vigilância destinados a detectar RAM, que ocorrem com baixa frequência e em situações reais de uso e que só podem ser detectadas após a ampliação do uso dos mesmos. A criação de um sistema de farmacovigilância possibilita, entre outras, conhecer o perfil de reações adversas (notadamente as graves) dos medicamentos usados na terapêutica, tornando possível aos profissionais da área da saúde, especialmente ao médico, utilizar melhor o arsenal farmacológico disponível e prevenir muitas reações adversas, além de estimular uma maior preocupação com o ensino da farmacologia clínica e da farmacoepidemiologia, subsidiar as ações da Vigilância Sanitária e realizar estudos para testar hipóteses com base nas notificações voluntárias. (ARRAIS & COELHO, 2000; JUNQUEIRA & *et al.*, 2011; COELHO, 1998).

Tabela 1. Métodos em farmacovigilância

As estratégias de maior utilização para estudar e conhecer reações adversas a medicamentos consistem em:

- a- Relato de caso: Notificação espontânea de reações adversas e publicações;
- b- Série de casos: Publicações em boletins e revistas;
- c- Estudos de coorte;
- d- Estudos de casos e controles;
- e- Ensaios clínicos controlados.

Fonte: Valsecia (2000); Capellà & Laporte (1993)

Notificação espontânea

O sistema mais estendido internacionalmente para detecção e quantificação de reações adversas é a notificação espontânea de casos clínicos de suspeita de reações adversas a medicamentos. (VALSECIA, 2000).

O primeiro passo para confirmar dados gerados pelas notificações e pela sequência de casos é a comparação de experiências acumuladas em um país com os registros de outros. Entre os sistemas de detecção e quantificação de reações adversas, o mais expandido internacionalmente é o da notificação voluntária, realizada pelo

A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

prescritor, das suspeitas de efeitos indesejáveis provocados pelos medicamentos em seus pacientes. (DAINESI, 2005).

Obtêm-se as informações por meio de notificações recebidas dos centros nacionais. Os formulários de notificações são praticamente iguais em todos os países. O que varia ligeiramente de um para outro é o tipo de reação notificada e os profissionais que notificam, dentre os quais geralmente aparecem sexo, idade, descrição da reação adversa (segundo uma terminologia consensual entre os países participantes e compilada no Dicionário de Reações Adversas da OMS), informações sobre os medicamentos administrados (com menção de suas doses e posologia de administração, assim como data de início e final da administração e indicação do seu motivo) e outros dados sobre reexposição e desenvolvimento das complicações. (MENON, *et al.*, 2005).

A notificação espontânea permite basear em informações de casos anteriores notificados para fins de comparação, para que prove que tais reações procedam aos casos notificados pelos prescritores. Podem detectar fatores de risco associados a interações medicamentosas. Esse tipo de estudo não invalida outras formas de detecção em farmacovigilância. (VALSECIA, 2000).

Tabela 2. Fármacos retirados do mercado como resultado de notificações voluntárias

DCI (Nome comercial)	Motivo da retirada	Ano de início da comercialização	Ano da retirada
Bromfenac (<i>Duract</i> ®)	Efeito hepatotóxico grave	1997	1998
Encainide (<i>Enkaid</i> ®)	Mortalidade excessiva	1987	1991
Flosequinan (<i>Manoplax</i> ®)	Mortalidade excessiva	1992	1993
Temafloxacino (<i>Omniflox</i> ®)	Anemia hemolítica	1992	1992
Benoxaprofeno (<i>Oraflex</i> ®)	Necrose hepática	1982	1982
Mibefradil (<i>Posicor</i> ®)	Interação medicamentosa múltipla	1997	1998
Terfenadina (<i>Teldane</i> ®)	Arritmia cardíaca fatal	1985	1998

Fonte: Opas (2004)

Série de casos

Esse tipo de estudo está ligado através de publicações em boletins e revistas do meio em relatos baseados em evidências clínica-epimemiológica (OPAS, 2004).

Estudos de coorte

São estudos observacionais em que se pode identificar uma população ou grupos de indivíduos expostos a um fármaco de interesse, que necessariamente deve identificar simultaneamente outra população de indivíduos não expostos. Cada uma dessas populações, diferente entre si por sua exposição são denominados coorte. Essas populações são estudadas por um período de tempo que pode prolongar-se por anos (por exemplo, efeitos cardiovasculares ou neoplásicos) e mede e compara a frequência das enfermidades de interesse de um e outro grupo. Em um estudo de coorte seleciona-se uma população em função da exposição a um medicamento, por exemplo, mulheres usuárias de anticoncepcionais orais comparadas com mulheres que não fazem uso de anticoncepcionais orais. (LAPORTE, J.R & CARNÉ, 1993).

Estudos de casos e controles

Os estudos de casos e controles também são estudos observacionais que identificam uma enfermidade e o efeito indesejável que interessa “casos” e simultaneamente identificam outra população sem a enfermidade ou efeito adverso “controles”. Logo, cada uma dessas populações se distinguem pela presença ou ausência da enfermidade e o efeito adverso é investigado (por meio de entrevistas, histórias clínicas, por exames, sobre exposição prévia há algum fármaco ou suspeita) e deste modo se compararia a frequência do uso desses fármacos com o outro grupo. (PIERRE & DOMINIQUE, 1993).

A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os estudos de casos e controles partem da enfermidade e do efeito adverso e, a partir destes, estudam as exposições prévias a diferentes fatores. Por exemplo, a ocorrência de agranulocitose relacionada ao uso de dipirona é pouco frequente, então, coleta-se todos os casos de agranulocitose por qualquer motivo comparando com o controle e estuda-se a frequência do uso do fármaco em ambos os grupos (OPAS, 2004).

Ensaio clínico controlado

É o estudo de escolha para testar a eficiência do tratamento, seja ela por drogas ou uma intervenção. Tem-se o grupo experimental ou de estudo versus o de controle no qual a droga nova ou uma droga convencional é testada em conjunto com o placebo. É de alto custo e de longa duração (RANG & DALE, 2005).

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM's)

É difícil classificar as reações adversas conforme o seu mecanismo de produção, uma vez que considerações relevantes sobre mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos (do tipo de lesão anatômica, bioquímica, funcional, da localização da lesão, do subgrupo da população afetada) se sobrepõem. Uma classificação que auxilia o entendimento dos principais mecanismos de produção seria a que propõe seis diferentes tipos de reações indesejáveis (HANLON, *et al.*, 1999).

Nessa, há uma classificação que, embora didática, tem escassa aplicabilidade prática clínica ou epidemiológica, além de dificultar o enquadramento de certos tipos de reação, como, por exemplo, a teratogênica: 1) superdosagem relativa – resulta da concentração superior de um fármaco administrado em doses normais, por razões farmacocinéticas; 2) efeitos colaterais – são inesperados e inerentes à própria ação farmacológica; 3) efeitos secundários – são consequência do efeito desejado, mas não se relacionam à ação farmacológica principal; 4) idiosincrasia – é uma sensibilidade peculiar a um produto motivada pela estrutura do sistema enzimático e geralmente de base

genética; 5) hipersensibilidade alérgica – ocorre após a sensibilização prévia mediada por mecanismo imunológico; 6) tolerância – é o fenômeno pelo qual a administração repetida na mesma dosagem diminui a intensidade dos efeitos (CAPELLÁ & LAPORTE, 1989). Não há substância química totalmente segura ou totalmente tóxica. O dimensionamento do risco requer a compreensão dos mecanismos de produção dos efeitos tóxicos que embasam as classificações. NARANJO (1965) apresentou uma classificação baseada nos seguintes grupos: reações do tipo tóxico – intoxicações e idiossincráticas; efeitos colaterais ou secundários – o mesmo efeito produzido por distintas drogas ou efeitos produzidos por um mesmo grupo farmacodinâmico; reações por hábito – dependência física ou psíquica; reações por sensibilização – alérgicas; anafiláticas ou por liberação de histamina; reações fotoinduzidas; reações teratogênicas ou embriotóxicas.

Comparando esta classificação de seis diferentes mecanismos de produção com a de Naranjo, nota-se que as reações idiossincráticas e as intoxicações não figuram mais no mesmo grupo; isto é compreensível, pois o avanço no campo da genética realça as idiossincrasias como explicação dos eventos indesejáveis (ROZENFELD, 1998).

Segundo a classificação de Rawlins e Thompsom (1998), as reações adversas se dividem em dois grupos que agrupa as reações adversas naquelas que são ações farmacológicas normais, porém aumentadas (tipo A), e nas que são efeitos dos fármacos totalmente anormais, bizarros (tipo B). As reações do tipo A são farmacologicamente possíveis de prever, sendo dose-dependente, têm altas incidência e morbidade, baixa mortalidade e podem ser tratadas ajustando-se a dose. As reações do tipo B não são farmacologicamente previsíveis, não são dose-dependente, têm incidência e morbidade baixas, alta mortalidade e devem ser tratadas com suspensão do fármaco (ROZENFELD, 1998).

Em 1999, Simon Wills e David Brown propuseram uma nova classificação de reações adversas a medicamentos, argumentando que há problemas na classificação original tipo A ou tipo B, sendo propostas oito novas categorias, conforme segue (GOMES, M.J.V.M & REIS, A.M.M., 2001):

A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Tabela 3. Classificação das reações adversas segundo Wills e Brown

Tipo de reação	Mnemônico	Características	Exemplos
A: Relacionado à dose	Aumento	<ul style="list-style-type: none"> • Comum • Relacionada a um efeito farmacológico da droga • Esperada • Baixa mortalidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos tóxicos: Intoxicação digitálica; síndrome serotoninérgica com ISRSs • Efeitos colaterais: efeitos anticolinérgicos de antidepressivos tricíclicos
B: Não relacionado à dose	Bizarro	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Não relacionada a um efeito farmacológico da droga • Inesperada • Alta mortalidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Reações imunológicas: hipersensibilidade à penicilina • Reações idiossincráticas: porfiria aguda, hipertermia maligna, pseudoalergia (ex.: rash em uso de ampicilina)
C: Relacionado à dose e ao tempo de uso	Crônico	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Relacionada ao efeito cumulativo do fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Supressão do eixo hipotálâmico-hipofisário- adrenal por corticosteróides
D: Relacionado ao tempo de uso	Atraso	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Normalmente relacionado à dose • Ocorre ou aparece algum tempo após o uso do medicamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Teratogênese (ex.: adenocarcinoma associado ao dietiletilbestrol) • Carcinogênese • Discinesia tardia
E: Abstinência	Fim do uso	<ul style="list-style-type: none"> • Incomum • Ocorre logo após a suspensão do medicamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de abstinência à opiáceos • Isquemia miocárdica (suspensão de

F: Falha inesperada da terapia	Falha	<ul style="list-style-type: none"> • Comum • Relacionado à dose • Frequentemente causado por interação de medicamentos 	beta- bloqueador) <ul style="list-style-type: none"> • Dosagem inadequada de anticoncepcional oral quando utilizam indutores enzimáticos
---------------------------------------	-------	---	--

Fonte: Edwards & Aronson (2000)

Quanto à classificação das reações adversas de acordo com a gravidade, elas podem ser classificadas como leve, moderada, grave ou letal, sendo definida na tabela que se segue:

Tabela 4. Classificação das reações adversas de acordo com a gravidade

Leve	Não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do fármaco.
Moderada	Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.
Grave	Potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estadia de pacientes já internados.
Letal	Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

Fonte: Pearson (1994)

Quanto à frequência das RAM's, são consideradas as seguintes categorias:

Tabela 5. Classificação das reações adversas quanto à frequência

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

Fonte: UMC (2005)

A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Karch e Lasagna, em 1975, classificaram as reações adversas de acordo com a relação causa-efeito para o medicamento suspeito em cinco tipos demonstrados na tabela abaixo:

Tabela 6. Classificação de reações adversas de acordo com a causalidade

Definida	Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito e que é confirmada pela melhora ao se suspender o medicamento e pelo reaparecimento da reação ao se repetir a exposição.
Provável	Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.
Possível	Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas que pode ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes.
Condicional	Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que não segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito mas que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas.
Duvidosa	Qualquer reação que não segue os critérios anteriores.

Fonte: GOMES & REIS (2001)

O uso desnecessário, assim como a utilização de fármacos em situações contraindicadas, expõem os pacientes a riscos de Reações Adversas a Medicamentos e intoxicações medicamentosas, constituindo-se, portanto, em causa de morbidade e, inclusive de mortalidade, muito significativa. As reações adversas a medicamento têm um impacto adverso considerável na saúde da população e nos gastos com saúde. (GOMES, M.J.V.M & REIS, A.M.M., 2001).

FATORES DE RISCO/INCIDÊNCIAS DAS RAM'S

As RAMs ocorrem mais frequentemente na presença de um ou mais dos seguintes fatores:

- **extremos de idade:** neonatos e idosos são grandes riscos de experiências com RAMs, em virtude da imaturidade de enzimas hepáticas (neonatos) e da grande exposição de idosos a medicamentos;
- **gênero:** as mulheres apresentam porcentagem de RAMs maiores do que nos homens. Isso é relatado pelas diferenças corpóreas e pela distribuição, mas alguns refletem em polimorfismo farmacocinético e farmacodinâmico;
- **múltipla medicação:** existe uma relação direta entre o número de medicamentos que um paciente toma e o risco de uma RAM;
- **estado patológico:** doenças do fígado, rins e coração podem afetar a depuração, resultando em acúmulo do medicamento;
- **histórico passado de RAMs ou alergias:** RAMs são mais frequentemente encontradas em pacientes que sofreram anteriormente RAMs ou alergias;
- **fatores genéticos:** existe um número de polimorfismo genético na população que aponta certos pacientes com maiores riscos de experiências com RAMs;
- **grandes doses:** há uma relação direta entre o risco de experiências com RAMs e as doses administradas do medicamento (MENON, *et al.*, 2005).

ANÁLISE DOS RESULTADOS

A facilidade na aquisição de medicamentos no mercado farmacêutico brasileiro, incluindo aqueles sujeitos à prescrição médica, contribui para o uso irracional de medicamentos. A farmacovigilância tem um papel relevante na proteção da saúde coletiva, uma vez que é responsável pela avaliação de evento adverso, interação medicamentosa, inefetividade, uso inapropriado, falsificação, dependência ou envenenamento por medicamentos (MOTA, *et al.*, 2010).

A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A prioridade deve ser sempre dada a notificações de problemas relacionados a novos medicamentos e a desvios de qualidade que realmente possam prejudicar a saúde da população. No entanto, reforça-se a necessidade da criação de bancos de dados sobre o perfil de morbidade e mortalidade relacionado com medicamentos no Brasil, e a relevante contribuição para a saúde pública que os farmacêuticos em hospitais e farmácias comunitárias podem realizar em termos econômicos e sociais para o país (GALATO, *et al.*, 2008).

Como exemplo, podemos citar o desconhecimento do perfil epidemiológico da trombocitopenia induzida por heparina em nosso país, que pode estar associado a um importante impacto econômico. Cada 15 novos casos reconhecidos por ano custam entre 1,4 e 3,6 milhões de reais para a instituição. Por outro lado, o não reconhecimento clínico da reação poderá resultar em tratamentos incorretos, aumento do risco de vida ou de amputações e aumento ainda maior de custos financeiros e de vidas.

No Brasil, a Anvisa vem ampliando suas atividades na área de farmacovigilância e o setor conta, atualmente, com um sistema de notificação *on-line* aprimorado e eficiente. Profissionais de saúde, usuários e indústria são estimulados a alimentar o sistema e colaborar para a utilização segura e efetiva dos fármacos comercializados no país (JUNQUEIRA, *et al.*, 2011).

CONCLUSÃO

Apesar de, nos últimos tempos, ter-se no mercado um arsenal terapêutico cada vez maior contra as várias enfermidades que acometem a humanidade, e de tal arsenal, na maioria das vezes, contribuir favoravelmente no combate às moléstias, aumentam também os registros de casos de pacientes que apresentam RAM's.

Desta forma, uma política de farmacovigilância deve ser implementada, integrando estrategicamente quatro princípios: segurança, eficácia, racionalidade e qualidade no mercado de medicamentos, contribuindo para uma maior segurança dos usuários de medicamentos em nosso país.

Embora sistemas regulatórios eficientes sejam de fato necessários para proteger os pacientes, eles sempre dependerão da ativa participação de todos os profissionais de saúde. Torna-se clara a necessidade de uma cultura que encoraje a divulgação dos erros, em vez de escondê-los.

Adicionalmente, as dificuldades que as agências regulatórias ora enfrentam provavelmente refletem a grande complexidade do tema, mais do que uma possível fragilidade dos sistemas regulatórios. Somando alguns fatos tais como: mais estudos requeridos pelas agências regulatórias para aprovação de novas drogas, mais pacientes recebendo mais medicamentos e maior combinação de medicamentos e por mais tempo (parcialmente devido a maior longevidade que felizmente presenciamos), a consequência é evidente: mais eventos adversos devem ser relatados.

Adicionalmente, hoje há maior consciência pública sobre o potencial dos medicamentos como causadores de eventos adversos. Uma das lições que nos resta dos episódios recentes é que os médicos necessitam estar cientes da natureza preliminar dos dados disponibilizados quando do lançamento de um novo medicamento, sejam eles relativos à sua eficácia ou à sua segurança. Evidentemente, há uma equação muito complicada envolvendo, entre outros fatores, a natureza da condição clínica sendo tratada, as estratégias terapêuticas já disponíveis e a relação risco-benefício do novo tratamento.

As decisões regulatórias são necessariamente baseadas no conhecimento científico, que deve ponderar os benefícios e os riscos; mas, indubitavelmente, deve-se assegurar que não esteja sendo negado o acesso aos pacientes que realmente necessitem daquela medicação. Nenhum medicamento é isento de riscos. Todos têm efeitos colaterais que necessitam ser balanceados versus os potenciais benefícios. Além disso, os esforços para melhorar os sistemas de relato de eventos adversos devem receber especial atenção de toda a comunidade de profissionais de saúde. Este é o único modo de garantir a qualidade e a segurança dos medicamentos que nós e nossos pacientes utilizamos.

*A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS
REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS*

REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A Participação das Vigilâncias Sanitárias Estaduais e Municipais na Notificação Voluntária de Eventos Adversos Relacionados a Medicamentos, 2007. Disponível em: http://www.Anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/poster_milena_participação_curvas.pdf. Acesso em: 23 mar. 2012.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conceitos em Farmacovigilância. Disponível em: <http://www.Anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito.htm#3>. Acesso em: 2 abr. 2012.

ARRAIS, P. S. D. & COELHO, H. L. L. Sistema de farmacovigilância no Ceará. **Saúde em Debate**, p. 67-73, 2000.

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

CAPELLÁ, D.; LAPORTE, J.R. Mecanismos de Produção e Diagnóstico Clínico dos Efeitos Indesejáveis Produzidos por Medicamentos. In: LAPORTE, JR, TOGNONI, G, ROZENFELD, S. **Epidemiologia do Medicamento**. São Paulo/Rio de Janeiro: Hucitec Abarasco; 1989.

COELHO. H.L & *et al* . Sistema de Farmacovigilância do Ceará: Um ano de experiência, **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 15, nº3, p. 631-640, 1996.

COELHO, H.L., Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 14(4):871-875, out-dez, 1998.

DAINESI, S.M., Pharmacovigilance: More than ever, an overall responsibility. **CLINICS**. São Paulo, V.60 (4), p. 267-270, 2005.

DIAS, M.F & *et al*. Sensibilização dos Profissionais de Saúde para o Programa Brasileiro de farmacovigilância. ANVISA. In: I Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária, nº 1, 2002, de 02 a 04 de Dezembro, São Paulo. Resumo de Trabalhos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 10 maio 2012.

DIAS, M.F & *et al.* Fontes de notificação em farmacovigilância. **Rev. Farm. Med.**, São Paulo, v. 34, nº 6, 2005.

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

EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v. 356, p. 1255 -1259, 7 out. 2000.

GALATO, D., *et al.* A dispensação de medicamentos: uma reflexão sobre o processo para prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados à farmacoterapia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, V. 44, n. 3, jul./set., 2008.

GOMES, M.J.V.M & REIS, A.M.M. **Ciências Farmacêuticas – Uma abordagem em farmácia hospitalar**. 1º Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11º edição, Ed. Mc Graw Hill, Rio de Janeiro, 2006.

HANLON, J.T., *et al.* **Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach**. 4º edition, USA, Cap. 5, p. 52-61, 1999.

HELPER, C. D. & STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, 47:533-543, 1990.

JUNQUEIRA, D.R.G.; *et al.* Farmacovigilância da heparina no Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**. p. 328-332. V. 57(3), 2011.

KARCH, F.E & LASAGNA, L. Adverse drug reactions. A critical review. **JAMA**, 234(12), p. 1236-1241, 1975.

LACERDA, E. & *et al.* O papel da Vigilância Sanitária na informação sobre medicamentos por meio eletrônico. II Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária. I Simpósio Pan-Americano de Vigilância Sanitária - SIMBRAVISA. Caldas Novas, 21 a 24 de novembro 2004. Disponível em: <<http://www.Anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/index.htm>> Acesso em: 09 mar . 2012.

A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

LAPORTE, J.R & CARNÉ, X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. In: LAPORTE, J.R & TOGNONI, G. (Org.). **Principios de Epidemiologia del Medicamento**. Barcelona: Masson-Salvat, p. 111-130, 1993.

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

MENON, S.Z., *et al.* Reações Adversas a Medicamentos (RAM's). **Saúde em Revista**, Piracicaba, 7(16): 71-79, 2005.

MOTA, D.M., *et al.* Uso abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15(3):717-724, 2010.

NARANJO, C.A., BUSTO, U.E. Métodos de ensayos clínicos de medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos. En: NARANJO, C.A.;

SOUICH, P.; BUSTO, U.E. **“Métodos en Farmacología Clínica”**. Organización Panamericana de la Salud. OMS. p.17-35, 1965.

NEBEKER, J.R & *et al.* Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.104, n. 10, p. 795-801, 2004.

NUNES, A.M.C. Conceitos básicos de Farmacovigilância. In: CASTRO, C.G.S.O. (Coord.). **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 106-126, 2000.

OMS – Organização Mundial de Saúde. **Safety monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance**. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2002.

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

OPAS - Organização Panamericana de Saúde. Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: **Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância**. Brasília: OPAS, 2002.

OPAS, Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. **Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação?** Brasília, p. 18, 2004.

PEARSON, T.F. *et al.* Factors associated with preventable adverse drug reactions. **American Journal Hospitalar Pharmacia**. V. 51, p. 2268-2271, 1994.

PETRAMALE, C.A. Rede de hospitais sentinelas. II Oficina sobre Uso Seguro e Vigilância de Medicamentos em Hospitais. Período: 7 a 10 de abril de 2002. Disponível em: <http://www.Anvisa.gov.br/farmacovigilancia/oficinas/oficina_2/____programa.htm> Acesso em: 20 mar. 2012.

PFAFFENBACH, G & *et al.* Reações Adversas a Medicamentos como Determinante da Admissão Hospitalar. **Revista da Associação Médica do Brasil**, São Paulo, V.48, nº 3, p. 237-41, 2002.

PIERRE, B.; DOMINIQUE, B. Estimation of the signal generation value of spontaneous reports of adverse reactions. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, Vol 2: 579-583, 1993.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; **Farmacologia**; 5º edição (3º revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.

RAWLINS, M.D., THOMPSON, H.L. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editores. **Davies's textbook of adverse drug reactions**. chap. 5, p. 40-59, Londres: Chapman & Hall Medical; 1998.

ROSA, M.B & PERINI, E. Erros de medicação: quem foi? **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v . 49, nº 3, p. 335-341, 2003.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**., V. 14 (2): p. 237-63, 1998.

*A FARMACOVIGILÂNCIA E SUA IMPORTÂNCIA NO MONITORAMENTO DAS
REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS*

SOUZA, N.R & *et al.* Sistema de Notificação Voluntária de Reações Adversas a Medicamentos no Ceará. In: Congresso Brasileiro de Vigilância de Medicamentos. **Anais de Vigilância Epidemiológica**, Curitiba, p.108, 1997.

SOUZA, N.R & *et al.* Farmacovigilância e Regulação do Mercado de Medicamentos. II Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária. I Simpósio Panamericano de Vigilância Sanitária - SIMBRAVISA. Caldas Novas, 21 a 24 de novembro 2004.2004a. Disponível em:<<http://www.Anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/index.htm>> Acesso em: 09 mar. 2012.

SOUZA N.R & *et al.* Farmacovigilância: uma nova experiência com uma rede de hospitais sentinela. VI Congresso Brasileiro de Epidemiologia. Recife 19 a 23 de junho de 2004. 2004b. Disponível em:<http://www.Anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/posters/congresso_epidemiologia1.pdf>Acesso em: 2 jan. 2007.

UMC - The Uppsala Monitoring Centre. The Uppsala Monitoring Centre & WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2005. Disponível em:<<http://www.who-umc.org/umc.html>> acesso em: 10 abr . 2012.

VALSECIA, M. Report On The Pharmacovigilance Programme For The Northeast Of Argentina. **Uppsala Reports**. Issue 7 . Sep. 2000.

VENULET, J & HAM, T. Methods for monitoring and documenting adverse drug reactions. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther** ., v. 34, n. 3, p. 112-129, 1996.