

Sean Telles Pereira
Paula do Nascimento Batista
Kássia Karoline Leal Barros Gomes
Rivelilson Mendes de Freitas
Lívio César Cunha Nunes

AVALIAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS DE UM HOSPITAL DE PICOS - PIAUÍ

EVALUATION OF NOTIFICATIONS OF ADVERSE DRUG EVENTS
OF A HOSPITAL OF PICOS - PIAUÍ

EVALUACIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE EVENTOS ADVERSOS
POR MEDICAMENTOS EN UN HOSPITAL DE PICOS - PIAUÍ

Universidade Federal do Piauí - UFPI

RESUMO

Objetivos: avaliar os medicamentos envolvidos em eventos adversos notificados através do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária pelos profissionais de saúde em hospital regional da cidade de Picos-PI; relatar um caso específico de notificação; e demonstrar a importância do uso de ferramentas farmacoepidemiológicas (Algoritmo de Naranjo).

Métodos: realizou-se um estudo descritivo documental que monitorou as notificações de eventos adversos a medicamentos realizadas no hospital durante no período de janeiro de 2009 a setembro de 2011. Os dados foram analisados, e os medicamentos que promoveram mais eventos adversos, quantificados. Através do teste χ^2 de associação, determinou-se a correlação entre os três medicamentos com mais notificações e os eventos notificados para cada um deles. Relatou-se um caso do medicamento com maior número de notificações e utilizou-se o Algoritmo de Naranjo para confirmar o evento adverso no caso.

Resultados: carbamazepina (14,81%), diazepam (11,11%) e fluoxetina (9,26%) foram os medicamentos com maior frequência de notificações. Sonolência (11%), diarreia (6%), cefaleia (5%), insônia (5%) e vômitos (5%) foram as reações mais frequentes. Das 54 fichas avaliadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, todas foram consideradas reações adversas. No estudo de caso específico, o paciente que fora prescrito carbamazepina e clonazepam apresentou prurido, edema e espessamento cutâneo. De acordo com a avaliação da Agência, possivelmente a carbamazepina foi o responsável pela reação adversa (reação do tipo B/ inesperada). Utilizando-se o algoritmo de Naranjo confirmou-se a possibilidade (quanto à causalidade) da reação adversa.

Conclusão: o exercício da notificação de toda e qualquer suspeita de evento adverso a medicamento deve se destacar como importante ferramenta da farmacovigilância, sendo necessária a participação mais ativa e integrada por parte dos profissionais. No caso específico relatado, percebe-se que o uso de algoritmos auxilia na prática da farmacovigilância.

Descritores: Farmacovigilância, Toxicidade de Drogas, Algoritmos.

ABSTRACT

Objectives: to evaluate the drugs involved in adverse events reported through the National Notification System for Health Surveillance by professionals in regional hospital in Picos-PI; report a case of notification; and demonstrate the importance of use pharmacoepidemiological's tools (Naranjo's Algorithm).

Methods: a descriptive and documentary study that monitored the notifications of adverse drug events performed in the hospital from January 2009 to September 2011. The data were analyzed, and the drugs that promoted more notifications quantified. Through the χ^2 test for association was determined the relationship between the three drugs with more notifications and reported adverse events for each. Reported a case of the drug with the highest number of notifications and used the Naranjo Algorithm to confirm the adverse event case.

Results: carbamazepine (14,81%), diazepam (11,11%) and fluoxetine (9,26%) were the drugs most frequently of notifications. Drowsiness (11%), diarrhea (6%), headache (5%), insomnia (5%) and vomiting (5%) were the most common reactions. Of the 54 notifications analyzed by the National Health Surveillance Agency, all were considered adverse reactions. In the specific case study, the patient had been prescribed carbamazepine and clonazepam had pruritus, edema and skin thickening. According to the evaluation of Agency, possibly carbamazepine was responsible for the adverse reaction (reaction type B/unexpected). Using the Naranjo algorithm confirmed the possibility (according to causality) of the adverse reaction.

Conclusion: the notification exercise of any suspected adverse drug events should be emphasized as an important tool in pharmacovigilance, necessitating more active and integrated participation by professionals. In the specific case reported, it is clear that the use of algorithms helps in the practice of pharmacovigilance.

Descriptors: Pharmacovigilance, Drug Toxicity, Algorithms.

Recebido em: 04/06/2012

Aceito em: 10/08/12

Autor para Correspondência:
Sean Telles Pereira
Universidade Federal do Piauí - UFPI
seantellespereira@hotmail.com

RESUMEN

Objetivos: evaluar los fármacos implicados en eventos adversos reportados por el Sistema Nacional de Notificación de Vigilancia por profesionales de salud en el hospital regional en la ciudad de Picos-PI; presenta un caso de notificación; y demostrar la importancia de la utilización de herramientas farmacoepidemiológicas (Algoritmo de Naranjo).

Material y métodos: estudio descriptivo para documentar notificaciones de eventos adversos por medicamentos realizadas en el hospital entre enero de 2009 septiembre de 2011. Los datos analizados cuantificaron las drogas que promueven más notificaciones. Por χ^2 prueba de asociación, se determinó la correlación entre los tres fármacos que causaron la mayor parte de los eventos y los eventos reportados por cada. Se informó un caso de la droga con el mayor número de notificaciones y fué utilizado el Algoritmo de Naranjo para confirmar el caso.

Resultados: carbamazepina (14,81%), diazepam (11,11%) y fluoxetina (9,26%) fueron los fármacos con más notificaciones. Somnolencia (11%), diarrea (6%), dolor de cabeza (5%), insomnio (5%) y vómitos (5%) fueron las reacciones más comunes. De las 54 notificaciones analizadas por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, todos los eventos adversos por medicamentos fueron consideradas reacciones adversas. El estudio de un caso específico, en cual el paciente se había prescrito carbamazepina y clonazepam tenía prurito, edema y engrosamiento de la piel. De acuerdo con la evaluación de la Agencia, posiblemente, la carbamazepina fue el responsable por la reacción adversa (reacción de tipo B / inesperado). Utilizando el algoritmo de Naranjo se confirmó la posibilidad (de acuerdo con la causalidad) de la reacción adversa.

Conclusión: se debe destacar la notificación de eventos adversos por medicamentos como una importante herramienta en la farmacovigilancia, que requiere participación más activa e integrada por los profesionales. En el caso específico relatado, está claro que el uso de algoritmos ayuda en la práctica de la farmacovigilancia.

Descriptores: Farmacovigilancia, Toxicidad de Medicamentos, Algoritmos.

INTRODUÇÃO

O medicamento corresponde a uma importante ferramenta terapêutica, responsável por parte significativa da melhoria da qualidade e expectativa de vida da população. São instrumentos valiosos para diagnosticar, prevenir, curar ou aliviar enfermidades⁽¹⁾. A Organização Mundial de Saúde (OMS) descreve que o uso racional de medicamentos ocorre quando os pacientes recebem o medicamento apropriado às suas necessidades, nas doses e posologias corretas, por um período de tempo adequado e ao menor custo possível⁽²⁾.

A farmacovigilância trata do conjunto de atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de qualquer evento adverso a medicamentos (EAM)⁽³⁾.

O EAM engloba a reação adversa a medicamento (RAM) e o erro de medicação (EM). O último é o evento adverso mais frequente e tem como características o fato de poder ser evitado e ocorrer em qualquer momento do sistema de medicalização (prescrição, dispensação e administração)⁽⁴⁾. Classificam-se também como EAM: desvio de qualidade, eventos adversos decorrentes do uso não aprovado, interações medicamentosas, inefetividade terapêutica (total ou parcial), intoxicações medicamentosas e uso abusivo de medicamentos⁽⁵⁾.

Os eventos adversos a medicamentos têm sido estudados exaustivamente, visto que ocorrem com frequência e aumentam a morbi-mortalidade dos pacientes, constituindo-se em um problema de saúde pública⁽⁴⁾.

Esses eventos em pacientes hospitalizados correspondem a um agravo a saúde emergente associada a aumento nos dias de internação, nos custos e na morbidade⁽⁶⁾. Os hospitais gastam 15 a 20% de seus orçamentos para lidar com as complicações causadas pelo uso indevido de produtos farmacêuticos⁽⁷⁾. Assim, reduzir EAM tem um impacto positivo na qualidade de vida do paciente, na efetividade do sistema de saúde e na eficiência no uso dos recursos⁽¹⁾.

As reações adversas a medicamentos (RAM's) são definidas pela OMS como uma resposta prejudicial e não intencional ao uso medicamentos em doses normalmente utilizadas em humanos para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para a modificação de função fisiológica⁽⁸⁾. Essa definição pressupõe somente o uso correto do medicamento e expressa o risco inerente a essa utilização e aos eventos não preveníveis⁽⁶⁾.

A maioria das RAM's são leves e não requerem uso de antídotos; um número menor é de gravidade moderada, podendo causar ou prolongar a internação hospitalar ou o uso de antídotos; e num número ainda menor a reação é grave, ameaçando a vida ou levando a morte⁽⁹⁾.

É importante que o profissional da saúde saiba reconhecer uma RAM. Existem duas formas de realizar a notificação de reações adversas: a notificação espontânea e a busca ativa de RAM. A primeira é considerada o método de melhor relação custo-efetividade, no qual os profissionais de saúde preenchem um formulário de notificação fornecido pela ANVISA. É, atualmente, a fonte principal de informação em farmacovigilância.

O método de busca ativa ocorre através de revisões dos prontuários e entrevistas com pacientes e/ou prescritores, sendo muito utilizado em alguns programas envolvendo pacientes hospitalizados⁽¹⁰⁾.

Cientificamente a notificação espontânea é considerada pouco robusta em relação a outros métodos de vigilância. Entretanto, esse método é eficaz em termos de geração de um sinal de segurança, visto que cada notificação corresponde a uma fonte de informação do risco dos medicamentos em questão. A limitação desse método encontra-se na sub-notificação. As informações sobre RAM em sua maioria são escassas e não representam a realidade dos eventos adversos que decorrem da utilização dos medicamentos⁽¹¹⁾.

Esse trabalho teve como objetivo avaliar quais os medicamentos mais envolvidos em eventos adversos notificados espontaneamente através do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) pelos profissionais de saúde do hospital regional da cidade de Picos-PI, bem como relatar um caso específico de notificação e demonstrar a importância do uso de ferramentas farmacoepidemiológicas (Algoritmo de Naranjo).

MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo descritivo e retrospectivo em que se monitoraram as notificações de EAM realizadas em um hospital geral público, com 133 leitos, da cidade de Picos-PI. Neste estudo, foram incluídas as notificações espontâneas realizadas por profissionais do hospital através do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) de janeiro de 2009 a setembro de 2011, totalizando 56 notificações. Como critério de inclusão, selecionaram-se apenas as fichas avaliadas pela ANVISA com classificação da suspeita.

Por meio dos dados analisados foram quantificados os fármacos que mais promoveram EAM. Em seguida, através do teste χ^2 de associação, determinou-se a correlação entre os três medicamentos que mais causaram EAM em relação aos eventos notificados para cada um deles. Após isso, selecionou-se o caso mais recente do medicamento com maior frequência de notificações. Para confirmação de que a suspeita de RAM ocorreu devido ao uso do medicamento, utilizou-se o Algoritmo de Naranjo. Os resultados foram apresentados através de tabelas. Esse estudo foi realizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE: 0099.0.045.000-09) e autorização da direção do hospital.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Monitoramento das notificações

Selecionaram-se 54 de 56 notificações para monitoramento. A Tabela 1 apresenta os fármacos com maior número de notificações. Percebe-se

que a carbamazepina, o diazepam e a fluoxetina corresponderam aos três medicamentos com maior frequência de EAM notificados, totalizando 35,18% das notificações.

Tabela 1 – Principais medicamentos notificados junto ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) no período de janeiro de 2009 a setembro de 2011 em um hospital regional da cidade de Picos-PI.

Medicamento suspeito	Classe terapêutica	Frequência absoluta	Frequência relativa
Carbamazepina	Anticonvulsivante	8	14,81%
Diazepam	Ansiolítico	6	11,11%
Fluoxetina	Antidepressivo	5	9,26%
Ceftriaxona	Antibiótico	4	7,41%
Captopril	Anti-hipertensivo	3	5,56%
Diclofenaco	Anti-inflamatório	3	5,56%
Haloperidol	Neuroléptico	3	5,56%
Prometazina	Anti-histamínico	3	5,56%
Amitriptilina	Antidepressivo	2	3,70%
Amoxicilina	Antibiótico	2	3,70%
Dipirona	Analgésico e Antitérmico	2	3,70%
Metoclopramida	Anti-emético	2	3,70%

Em relação aos eventos adversos notificados, percebe-se que sonolência, diarreia, cefaleia, insônia e vômitos foram observados com maior frequência. Vide Tabela 2.

Tabela 2 – Principais eventos adversos notificados junto ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) no período de janeiro de 2009 a setembro de 2011 em um hospital regional da cidade de Picos-PI.

Eventos adversos	Frequência absoluta	Frequência relativa
Sonolência	11	11%
Diarreia	6	6%
Cefaleia	5	5%
Insônia	5	5%
Vômitos	5	5%
Alucinação sensorial	3	3%
Depressão	3	3%
Eritema	3	3%
Esquecimento	3	3%
Náuseas	3	3%
Pesadelos	3	3%
Rash cutâneo	3	3%

Das 54 fichas de notificação monitoradas, todas foram avaliadas pela ANVISA como suspeita de RAM, sendo 62,96% classificadas como reações do tipo A; 31,48% reações do tipo B; e 7,40% como reações indefinidas.

Reações adversas a medicamentos são classificadas de acordo com diferentes critérios. A classificação de RAM mais aceita atualmente as divide em reações do tipo A (previsíveis) e reações do tipo B (imprevisíveis) (classificação de Rawlins e Thompson)⁽¹²⁾.

As reações do tipo A resultam de uma ação ou de um efeito farmacológico exagerado e dependem da dose utilizada, após uso de um medicamento em dose terapêutica habitual. São comuns, farmacologicamente previsíveis e podem acontecer em qualquer indivíduo e, apesar da incidência elevada, a letalidade é baixa. Englobam, por exemplo, citotoxicidade, interações

medicamentosas e características específicas da forma farmacêutica empregada. Podem ser revertidas mediante ajuste de doses ou substituição do fármaco⁽⁸⁾.

As reações do tipo B correspondem às reações inesperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento utilizado, incomuns, dose-independentes, ocorrendo apenas em indivíduos suscetíveis e observadas frequentemente no pós-registro. Englobam as reações de hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e reações decorrentes de alterações na formulação farmacêutica (decomposição de substância ativa e excipientes)⁽⁸⁾.

A análise dos medicamentos que mais causaram EAM em relação ao tipo de EAM causado, através do teste χ^2 de associação, concluiu que os eventos notificados para carbamazepina, diazepam e fluoxetina (apresentados na Tabela 3) não possuem associação entre a ocorrência dos eventos citados e o uso dos respectivos medicamentos ($\alpha = 0,05$). Essa independência entre as variáveis categorizadas justifica-se pelo baixo número de notificações utilizadas ($n = 54$)⁽¹³⁾.

Esse resultado evidencia que é necessária uma participação mais ativa dos profissionais envolvidos diretamente com o medicamento (médicos, enfermeiros e farmacêuticos) na notificação de EAM. Entretanto, não se deve negligenciar que, em alguns casos, os conhecimentos sobre EAM, em especial RAM, são insuficientes, contribuindo para a subnotificação, refletindo na necessidade de treinamentos sobre farmacovigilância⁽¹⁴⁾.

Tabela 3 – Eventos adversos com o uso de carbamazepina, diazepam e fluoxetina notificados junto ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) no período de janeiro de 2009 a setembro de 2011 em um hospital regional da cidade de Picos-PI.

Fármaco	Eventos adversos notificados	Frequência
Carbamazepina	Alucinação auditiva	1
	Alucinação visual	1
	Alucinações sensoriais	2
	Astenia	1
	Cefaleia	2
	Delírio	1
	Depressão	2
	Distúrbios de linguagem	1
	Dor hepática	1
	Eritema	1
	Espessamento cutâneo	1
	Pesadelos	1
Diazepam	Sonolência	1
	Vertigem	2
	Alucinação sensorial	1
	Atividade motora diminuída	1
	Depressão	1
	Dor muscular	1
Fluoxetina	Esquecimento	3
	Insônia	3
	Pesadelo	1
	Sonolência	2
	Diarreia	1
	Dor epigástrica	2
Fluoxetina	Dor muscular	1
	Insônia	2
	Pesadelos	1
	Sonolência	1

Num estudo que retrata a contribuição da América Latina para a farmacovigilância, fármacos que atuam no sistema nervoso central ocupam o segundo lugar no ranking de medicamentos envolvidos em estudos de farmacovigilância⁽¹⁵⁾. No presente trabalho, percebe-se que 41,7% ($n = 5$) dos

principais medicamentos notificados (Tabela 1) correspondem a fármacos que atuam no sistema nervoso central, o que confirma os estudos citados.

A análise de notificações de EAM, demonstrou a carbamazepina como maior envolvida, com 8 notificações, seguido do diazepam e fluoxetina. Nota-se que alguns dos eventos relacionados à carbamazepina (Tabela 3) possuem registro na literatura: reações alérgicas na pele, vertigem, ataxia, cefaleia, sonolência, sedação, alucinações, depressão com cansaço^(15,16).

O mesmo acontece para o diazepam e fluoxetina. Para o primeiro, a literatura aponta: convulsão, broncoespasmo, sonolência, cansaço, relaxamento muscular, pesadelos, agitação, irritação, agressividade, dentre outros^(15,17). Para a fluoxetina: diarreia, náusea, fadiga, perda ou diminuição da força muscular, cefaleia, insônia, sonolência são os principais^(18,19).

RELATO DE CASO

O caso selecionado correspondeu a uma notificação na qual a carbamazepina foi suspeita pelo evento adverso.

A paciente relatou ser depressiva há cerca de 2 anos, com insônia, fobia, ansiedade, anorexia, preocupações excessivas com dívidas, angústia, movimentos mastigatórios. O parecer diagnóstico correspondeu a transtorno de ansiedade generalizada e esquizofrenia paranoide. Foram prescritos carbamazepina 100 mg e clonazepam 0,5 mg por via oral. A paciente evoluiu com redução considerável da ansiedade. Entretanto, prurido, edema e espessamento cutâneo apareceram possivelmente devido ao uso de carbamazepina.

De acordo com a avaliação da ANVISA, os eventos correspondem a RAM's do tipo B (inesperadas). Como confirmação de que a causa tratou-se do uso da carbamazepina, aplicou-se o Algoritmo de Naranjo.

A avaliação da possibilidade de reações adversas pode ser realizada por meio de algoritmos. Existem três algoritmos capazes de atribuir causalidade de um evento adverso a determinada droga: Begaud, Jones e Naranjo. O algoritmo de Begaud envolve critérios clínicos e a ordem de aparecimento dos eventos, tem aplicação simples e não requer conhecimento específico da farmacologia do medicamento envolvido. O algoritmo de Jones faz uso dos mesmos critérios, somado a avaliação do efeito da suspensão e da reintrodução do medicamento suspeito. O algoritmo de Naranjo faz uso de todos esses critérios, aliado ainda, ao conhecimento das reações adversas já relatadas e disponíveis na literatura científica. É composto por 10 perguntas, com três respostas possíveis cada (sim, não, desconhecido) (Tabela 4). Cada resposta possui uma pontuação, e a soma dos pontos obtidos indica a maior ou menor causalidade do evento. Este algoritmo é o mais utilizado na atualidade⁽²⁰⁾.

Tabela 4 – Algoritmo de Naranjo

Questões	Sim	Não	Desconhecido
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	1	0	0
2. A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	2	-1	0
3. A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi suspenso?	1	0	0
4. A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	2	-1	0
5. Existem causas alternativas (outro fármaco)?	-1	2	0
6. A reação aparece com a introdução do placebo?	-1	1	0
7. A concentração plasmática do fármaco está em nível tóxico?	1	0	0
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	1	0	0
9. O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar?	1	0	0
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	1	0	0
Somatória			Causa
9 ou +			Definida
5 a 8			Provável
1 a 4			Possível
0			Duvidosa

De acordo com o algoritmo de Naranjo, as reações adversas foram consideradas possíveis quanto à causalidade (somatório = 3). A determinação donexo causal pelos centros de farmacovigilância tem como principal objetivo assegurar que todas as notificações recebidas sigam um processo de análise padronizado, com retorno ao notificador e à comunidade científica. A análise envolve uma avaliação pessoal, permitindo diferentes interpretações, logo não existe resultado absoluto e seguro. Os algoritmos correspondem a uma tentativa de unificar critérios de diferentes avaliadores e de diferentes organismos nacionais e internacionais⁽⁶⁾.

Uma medida importante para a prevenção de eventos adversos no ambiente hospitalar é introduzir programas de monitoramento e notificação de eventos adversos (exercício da farmacovigilância). Estes programas incentivam a vigilância dos eventos, facilitando a documentação e a promoção de notificação. Faz-se necessário, também, maior participação e integração dos profissionais do hospital no ato de notificação de EAM a fim de planejar o desenvolvimento de um sistema de farmacovigilância organizado, com o objetivo de prevenir/minimizar os efeitos nocivos dos medicamentos aos pacientes. Assim, criam-se mecanismos para o uso seguro de medicamentos e estimula o processo de educação dos profissionais de saúde em reconhecer eventos potenciais⁽²⁰⁾.

Nesse contexto, a necessidade de relatar todo possível evento adverso a medicamentos é essencial, visto que a centralização dos relatórios gera uma análise de séries, não mais de caso, com melhor nível de evidência capaz de auxiliar na redução das doses recomendadas, adição de contra-indicações e, até mesmo, retirar um medicamento do mercado. Para que todo esse processo seja eficaz, é necessária a participação cada vez maior dos profissionais de saúde⁽²¹⁾.

CONCLUSÃO

Esse trabalho mostrou os principais medicamentos envolvidos em eventos adversos notificados pelos profissionais de saúde de um hospital regional da cidade de Picos-PI, bem como detalhou um caso específico de notificação para a carbamazepina. Nota-se a necessidade de uma participação mais ativa e integrada por parte dos profissionais. Assim, o exercício da notificação de toda e qualquer suspeita de evento adverso a medicamento deve se destacar como importante ferramenta da farmacovigilância. No caso específico relatado, percebe-se que o uso de algoritmos auxilia na prática da farmacovigilância.

REFERÊNCIAS

1. Vosgerau MZS, Soares DA, Souza RKT. Automedicação entre adultos na área de abrangência de uma Unidade de Saúde da Família. *Latin American Journal of Pharmacy*, 2008, 27(6):831-838.
2. Arrais PSD, Brito LL, Barreto ML, et al. Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 2005, 21(6):1737-1746.
3. Mota DM. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2011, 14(4):565-579.
4. Silva AEBC, Reis AMM, Miaso AI, et al. Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do Estado de Goiás, Brasil. *Revista latino-americana de enfermagem*, 2011, 19(2):1-9.
5. Brasil. Resolução RDC n. 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. *Diário Oficial da União*, 2009, Brasília, 11 fev.
6. Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Eventos adversos a antibió-

ticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Revista de Saúde Pública*, 2007, 41(6):1042-1048.

7. Soyama P. Idéia de que a saúde pode ser comprada intensifica o consumo de medicamentos. *Ciência e Cultura*, 2006, 58(2):11-12.
8. Pereira JG. Reações adversas a medicamentos. In: BRASIL, editor. *Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010*. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
9. Pedroso SA. *Prescrições pediátricas em um pronto-socorro de cidade do interior de São Paulo*: Universidade de Sorocaba; 2011.
10. Nishiyama P, Bonetti MFS, Bohm ACF, et al. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. *Acta Scientiarum Health Science*, 2008, 24(0):749-756.
11. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, et al. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. *Revista de Saúde Pública*, 2011, 45:129-135.
12. Romeu GA, Távora MRF, Costa AKM, et al. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza–Ceará. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 2011, 2(1):5-9.
13. Callegari-Jacques SM. *Bioestatística: princípios e aplicações*: Artmed; 2003.
14. Pinheiro HCG, Pepe VLE. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino do Ceará-Brasil, 2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2011, 20(1):57-64.
15. Fonteles MMF, Francelino EV, Santos LKX, et al. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2009, 36(4):137-144.
16. Tegretol® : carbamazepina. Responsável técnico Marco A. J. Siqueira. Taboão da Serra: Novartis, 2008. Bula de medicamento. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26172-1-0%5D.PDF>> Acesso: 9 ago. 2012.
17. Valium® : diazepam. Responsável técnico Guilherme N. Ferreira. Rio de Janeiro: Roche, 2008. Bula de medicamento. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B26232-1-0%5D.PDF>> Acesso: 9 ago. 2012.
18. Menezes FG, Mariz LCV. Interações medicamentosas e efeitos adversos que ocorrem em prescrições do SUS com o medicamento fluoxetina no distrito de São Paulo, zona norte. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 2012, 9(1):1-17.
19. Prozac® : cloridrato de fluoxetina. Responsável técnico Márcia A. Preda. São Paulo: Eli Lilly, 2011. Bula de medicamento. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B34651-1-0%5D.PDF>> Acesso: 9 ago. 2012.
20. Cruciani JO, Troster EJ, Marques HHS. Avaliação de reação adversa a medicamentos em um caso de confusão mental. *Pediatria*, 2007, 29(3):232-236.
21. OMS. *A importância da Farmacovigilância*. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005.