



## Monitoramento e Avaliação

# Farmacoterapêutica: o medicamento fez efeito? Qual?

Helaine Carneiro Capucho\*

### Resumo

O uso racional de medicamentos passa pelo monitoramento e pela avaliação dos resultados da terapia medicamentosa. Além da preocupação sobre a efetividade, os resultados relacionados à segurança da farmacoterapia devem ser acompanhados por profissionais de saúde e pelo próprio paciente ou seu cuidador, visto que o uso destas tecnologias não é isento de riscos. Dentre os problemas que podem ocorrer durante a terapia medicamentosa estão as reações adversas, os eventos adversos por desvio da qualidade, os eventos adversos decorrentes de uso não aprovado, as interações medicamentosas, a inefetividade terapêutica, as intoxicações, o uso abusivo, e os erros de medicação. As reações adversas, por exemplo, são causas de admissões hospitalares no Brasil e no mundo. Um adequado acompanhamento farmacoterapêutico e o monitoramento dos resultados do desempenho dos produtos no mercado, por meio da farmacovigilância, são estratégias que permitem gerenciar adequadamente os riscos da terapia medicamentosa. O uso racional de medicamentos traz benefícios clínicos, humanísticos e econômicos não somente para o indivíduo, mas também para toda a sociedade.

As perguntas que intitulam esse fascículo suscitam duas abordagens: a da efetividade e a da segurança do uso de medicamentos, seja para fins profilático, curativo, paliativo ou diagnóstico. A segunda pergunta é tão importante quanto a primeira, pois além de se importarem com a efetividade dos medicamentos (se o produto fez o efeito esperado), profissionais de saúde, pacientes e cuidadores devem atentar, tanto antes da prescrição como após o uso, para os efeitos indesejados (esperados ou não) que estas tecnologias podem causar, trazendo riscos à saúde dos pacientes.

Não são raras as prescrições medicamentosas para tratar efeitos indesejados de outros medicamentos, o que potencialmente aumenta o risco de ocorrência de novos eventos adversos ligados à farmacoterapia, gerando prejuízos não somente para os pacientes, mas também para os serviços e sistema de saúde.

Reações adversas a medicamentos (RAM) – definidas pela Organização Mundial da Saúde<sup>1</sup> como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional a um medicamento, após a administração de doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de função fisiológica – são conhecidas causas de admissões hospitalares.<sup>2-8</sup> No Brasil, RAM foram apontadas como fatores que levaram à internação de 0,56% a 46,4% dos pacientes hospitalizados.<sup>9-15</sup>

A internação de um indivíduo por RAM tem impactos clínico, humanístico e econômico para o paciente, a sociedade e o sistema de saúde. Suas consequências englobam aumento dos riscos para a saúde do indivíduo podendo deixar sequelas e ocasionar mortes, absenteísmo do trabalho, ausência do paciente junto à família e ocupação de leito hospitalar por problemas evitáveis, prejudicando acesso de outros pacientes que necessitam assistência, redundando no aumento de gastos com saúde.

Pelo exposto, os efeitos dos medicamentos são importantes fatores a serem considerados para prescrição racional de medicamentos, necessitando monitoramento e avaliação para obtenção de sucesso da terapia medicamentosa.

### Efeitos terapêuticos de medicamentos

O sucesso de qualquer terapia medicamentosa envolve, basicamente, três fatores: paciente, ambiente e medicamento (Quadro 1). Desde que a prescrição medicamentosa tenha adequada indicação para um dado indivíduo, esses três fatores determinam a efetividade do tratamento, ou seja, a capacidade de o medicamento exercer o efeito terapêutico esperado em condições reais de uso<sup>16</sup>.

Nas condições reais de uso de um medicamento podem ocorrer interações medicamentosas; falhas no regime posológico prescrito; utilização dos medicamentos

\* Helaine Carneiro Capucho é farmacêutica pela UFOP, doutora pela USP Ribeirão Preto e atua como Chefe de Serviço de Gestão da Qualidade da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Currículo completo disponível em <http://lattes.cnpq.br/0079781302123191>

por pessoas com diferentes condições de saúde (crianças, idosos, gestantes, portadores de diferentes doenças); deterioração dos medicamentos devido a falhas em transporte, armazenamento e preparação.

Erros de medicação<sup>20-25</sup>, seja em ambiente hospitalar ou fora dele, também afetam a efetividade da terapia medicamentosa. Omissão de dose ou atraso na administração de medicamentos podem contribuir consideravelmente para a falha da terapia proposta. Adicionalmente, diagnóstico equivocado, doses erradas, indicação indevida, presença de interações entre medicamentos ou medicamento-alimento, erros em dispensação, preparo, misturas e diluições, bem como vias de administração incorretas podem contribuir para o insucesso dos tratamentos medicamentosos.

Quando os medicamentos não exercem os efeitos terapêuticos esperados, diz-se que há inefetividade terapêutica, que pode ser parcial ou total. Diversas razões concorrem para tal, desde problemas com a síntese do fármaco até a administração do medicamento ao paciente. Inefetividade terapêutica é considerada por alguns autores como uma reação adversa, mas por se tratar de ausência ou diminuição de efeito e, portanto, de falta de reação ao medicamento administrado, deve ser considerada como evento adverso relacionado ao medicamento.

## Eventos adversos relacionados aos medicamentos

Evento adverso é definido como qualquer ocorrência desfavorável passível de aparecer enquanto o paciente está usando o medicamento, mas que pode ou não ser atribuída a esse último<sup>1</sup>.

Os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) podem ser classificados como suspeita de reações adversas; eventos adversos por desvio da qualidade; eventos adversos decorrentes de uso não aprovado; interações medicamentosas; inefetividade terapêutica, total ou parcial; intoxicações; uso abusivo; e erros de medicação potenciais e reais<sup>26</sup>.

Evento adverso representa importante problema de saúde pública, visto que, além de ser causa potencial de hospitalização, contribui para aumento da permanência hospitalar, afeta negativamente a qualidade de vida do paciente, aumenta custos e pode atrasar tratamentos, uma vez que se assemelha a enfermidades. Ademais, pode levar a óbito ou ser responsável por lesões irreversíveis.

Embora o número de relatos e de publicações sobre a ocorrência de EAM esteja aumentando nos últimos anos, especialmente relacionados aos que geraram consequências graves, a realidade brasileira ainda é desconhecida.

Isso impossibilita aos gestores de serviços de saúde e do Sistema Único de Saúde (SUS) realizar pleno controle de riscos clínicos, sociais, econômicos e legais, aos quais as organizações e a sociedade estão expostas todos os dias.

O conhecimento de fatores de risco específicos para EAM permite implantar ações direcionadas para sua prevenção e melhoria da segurança do processo de utilização de medicamentos. Portanto, o gerenciamento de riscos desse processo representa importante instrumento para a saúde pública, o qual depende fortemente de monitorização contínua do desempenho dos medicamentos para os fins aos quais se destinam<sup>27</sup>.

## Monitorização pós-uso de medicamentos

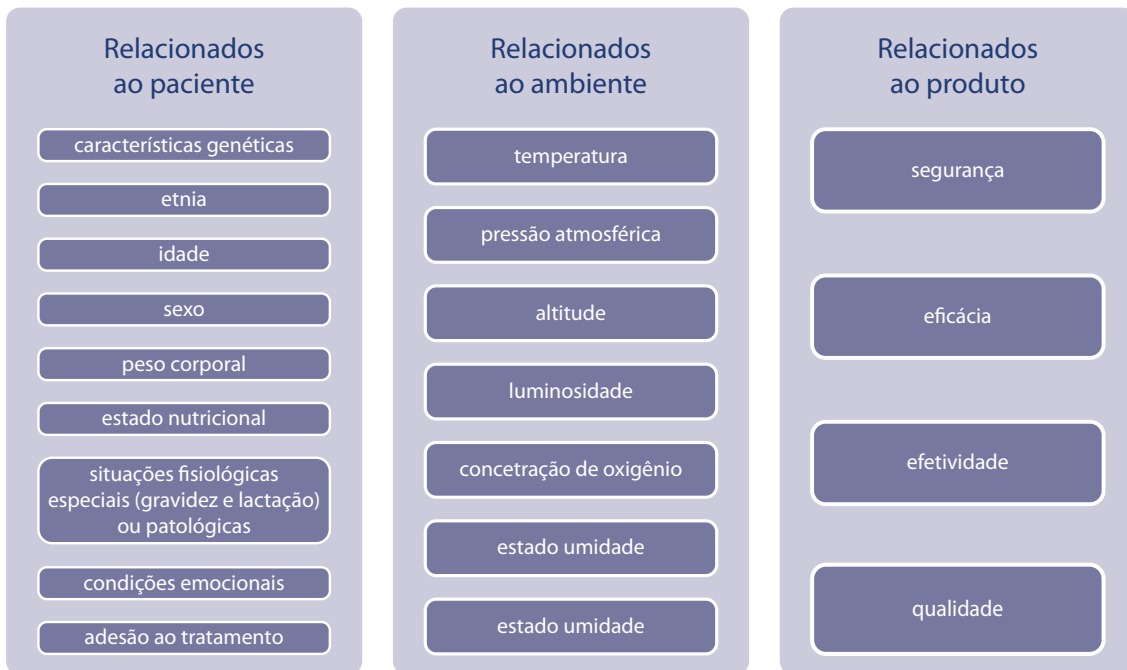
O monitoramento da efetividade e da segurança dos medicamentos utilizados pela população de um país deve ocorrer de forma sistemática e contínua, especialmente durante os primeiros anos de comercialização do produto, a fim de que sejam aprimorados os processos que envolvem seu uso.

Essa afirmação parece óbvia nos dias atuais, mas décadas após todo o conhecimento gerado com a “tragédia da talidomida” ainda são relatados casos de teratogenia relacionados a esse medicamento no Brasil<sup>28</sup>. As razões dessa realidade devem ser exaustivamente estudadas, a fim de que os riscos possam ser gerenciados de maneira mais efetiva.

A vigilância pós-uso de medicamentos, portanto, deve ser capaz de detectar precocemente problemas relacionados a eles e desencadear ações que minimizem ou eliminem os riscos. Se não for possível eliminá-los, devem ser tomadas medidas que minimizem a chance de ocorrência de dano. Caso esse ocorra, o impacto para o paciente deve ser o menor possível. A essa monitorização do uso de medicamentos, dá-se o nome de farmacovigilância, que nasceu da necessidade de monitorar efeitos indesejados e desconhecidos dos medicamentos, especialmente as reações adversas.

Em 2002, a OMS ampliou o conceito de farmacovigilância, que passou a ser a ciência relativa a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos<sup>29</sup>. Com esse conceito, ampliou-se o escopo da farmacovigilância, contemplando “*quaisquer problemas relacionados a medicamentos*”, como queixas técnicas, erros de medicação e interações medicamentosas.

Autoridades sanitárias de diferentes países são responsáveis pela farmacovigilância dos produtos registrados. No Brasil, essa função é da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que instituiu o Sistema de Notificação e

Quadro 1. Fatores que influenciam a qualidade da terapia medicamentosa<sup>17-19</sup>

Investigação em Vigilância Sanitária (Vigipós), no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde – SUS<sup>30</sup>. O Vigipós visa ao monitoramento, análise e investigação dos eventos adversos e queixas técnicas relacionados aos serviços e produtos sob vigilância sanitária na fase de pós-comercialização/pós-uso, incluindo os medicamentos.

O Vigipós prevê que, quando ocorrerem eventos de relevância epidemiológica relacionados com os produtos sob vigilância sanitária, os órgãos de vigilância epidemiológica e sanitária nas três esferas de gestão do SUS deverão desenvolver ações conjuntas que visem à promoção e à proteção da saúde da população<sup>30</sup>.

O monitoramento pela Anvisa depende de notificações dos diferentes atores do processo de comercialização e uso de medicamentos, desde o fabricante dos produtos aos pacientes que os utilizam, passando pelos diferentes profissionais de saúde envolvidos, especialmente os que os prescrevem, dispensam e administram.

As notificações sobre eventos adversos relacionados a medicamentos são obrigatórias no Brasil<sup>26,31</sup> e os detentores de registro de medicamentos devem elaborar planos de farmacovigilância para os produtos de sua responsabilidade. Além da rotina em farmacovigilância, um plano de minimização de riscos (PMR) pode ser requerido pela Anvisa ao detentor de registro. O PMR deve apresentar proposta baseada em métodos farmacoepidemiológicos para avaliação de pontos críticos relacionados à segurança do medicamento, na qual são descritos os métodos de avaliação da efetividade de suas ações para minimizar riscos de seus produtos.

O PMR tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos no período pós-registro ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações já estudadas. Também objetiva aplicação em situações em que o produto tenha provável uso que não foi estudado adequadamente no período pré-registro<sup>26</sup>.

Tal medida se faz necessária porque os estudos que precedem a comercialização de medicamentos não são suficientes para se conhecer todos os seus efeitos, ainda que tenham sido estudos muito robustos, de alta qualidade metodológica. Isso ocorre porque, além de serem conduzidos em condições controladas, que pouco se assemelham às condições reais de uso dos medicamentos, são realizados por curto espaço de tempo e com quantidade reduzida de pacientes, quando comparados à fase de comercialização.

Por esse motivo não é raro verificar a retirada de medicamentos do mercado, seja por problemas detectados quanto à efetividade, seja quanto à segurança. Um exemplo dessa situação foi a retirada do mercado do medicamento Alfadrotrecogina a partir de estudos de fase IV, pós-comercialização. Tal decisão se deu porque os estudos realizados não demonstraram benefícios claros de redução do risco de morte quando o medicamento foi comparado a placebo, bem como por ter sido evidenciado aumento da incidência de hemorragia intracraniana<sup>32-33</sup>.

A farmacovigilância propicia não somente a retirada de medicamentos do mercado, mas também alterações de bula, de forma a minimizar riscos para os usuários dos produtos. Exemplo recente de mudança de bula se deu com o Fingolimode, indicado para tratamento de esclerose múltipla. A bradicardia indicada na bula como evento

adverso comum de Fingolimode foi associada à morte de paciente após receber a primeira dose do medicamento<sup>34-35</sup>. Embora os resultados das análises dos casos tenham sido inconclusivos, as agências reguladoras do Canadá, Estados Unidos (FDA) e Europa (EMA) realizaram revisão de notificações de eventos adversos, que culminou com a mudança da bula do medicamento naqueles países e também no Brasil<sup>36-39</sup>. A nova bula traz a recomendação de que todos os pacientes façam eletrocardiograma antes de tomar a primeira dose do medicamento e repitam o exame 6 horas após a primeira dose; ou recebam a primeira dose em consultório médico, devendo-se verificar pressão arterial e ritmo cardíaco a cada hora, nas seis horas seguintes à primeira administração do medicamento<sup>36-39</sup>. No Brasil, o detentor do registro realizou o PMR do medicamento, visando minimizar os riscos para os brasileiros que utilizarem o medicamento.

Ainda que os detentores de registros possam realizar novos ensaios clínicos e buscas ativas por relatos de problemas com a utilização de medicamentos, falhas do processo de farmacovigilância podem ocorrer por dificuldades em se obter informações qualificadas sobre tais eventos. As informações dependem, basicamente, dos usuários de medicamentos e dos profissionais de saúde que os assistem.

Há muitos anos, ações de farmacovigilância são realizadas por estabelecimentos de saúde brasileiros, especialmente os hospitalares. Isso se aprimorou na última década com a Rede Brasileira de Hospitais Sentinela, coordenada pela Anvisa. Tal estratégia mostrou-se importante para o desenvolvimento da gestão de riscos do uso das tecnologias em saúde nos hospitais no Brasil. Mesmo após a notificação de eventos adversos ter-se tornado obrigatória para todos os estabelecimentos de saúde do país, os hospitais que compõem a Rede Sentinela continuam sendo os principais notificadores do Vigipós, com 42% do total de notificações em 2014<sup>40-41</sup>.

Todavia, diversos estudos apontam que ainda há subnotificação de eventos adversos relacionados a medicamentos por parte dos profissionais de saúde. Em revisão sistemática, isso foi especialmente atribuído à falta de formação dos mesmos em farmacovigilância<sup>42</sup>.

Embora usuários de medicamentos também devam monitorar seus tratamentos, relatando quaisquer mudanças percebidas com o uso do produto, os profissionais de saúde não estão isentos da responsabilidade de monitorarem os resultados da terapia medicamentosa, ou seja, de realizarem o acompanhamento farmacoterapêutico com a finalidade de obter resultados efetivos para a melhoria da qualidade de vida da população.

## Acompanhamento farmacoterapêutico

Acompanhamento ou seguimento farmacoterapêutico é definido como “o serviço profissional que objetiva detectar problemas relacionados com medicamentos (PRM), para prevenir e resolver os resultados negativos associados à medicação (RNM)”. Esse serviço implica compromisso e deve ser disponibilizado de modo contínuo, sistemático e documentado, em colaboração com pacientes e profissionais do sistema de saúde, a fim de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente<sup>43</sup>.

O acompanhamento sistemático da farmacoterapia de um paciente produz informações qualificadas sobre uso de medicamentos e oferece dados importantes para a farmacovigilância no sistema de vigilância sanitária. Adicionalmente, a sistematização do acompanhamento farmacoterapêutico na assistência à saúde aumenta a adesão dos pacientes a tratamento, uma vez que durante o acompanhamento são realizadas intervenções para otimizar a farmacoterapia, provendo comodidade posológica e favorecendo a efetividade e a segurança do tratamento.

O acompanhamento farmacoterapêutico tem-se mostrado efetivo para a promoção do uso racional de medicamentos, com aumento da adesão ao tratamento e do sucesso terapêutico em diferentes doenças, especialmente as crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes melito, asma brônquica, depressão, transtorno bipolar e transplante renal<sup>44-50</sup>. Para tanto, tal prática deve ser preferencialmente responsabilidade de equipe multiprofissional, necessitando ser documentada e avaliada sistematicamente.

Outra estratégia para promoção do uso racional de medicamentos em instituições brasileiras de saúde é a reconciliação medicamentosa<sup>51-53</sup>, que consiste em processo formal de coleta de dados e criação de lista acurada de todos os medicamentos em uso pelo paciente antes da admissão, transferência ou alta hospitalar<sup>54</sup>.

A reconciliação objetiva principalmente evitar erros de medicação, e interações medicamentosas, incluindo verificação e relação dos nomes dos medicamentos, apresentação, dose, frequência e via de administração, bem como sensibilidade dos pacientes aos componentes das formulações e reações adversas já sofridas. Compara-se a lista de medicamentos já em uso pelo paciente com os que são prescritos na admissão, internação ou transferência do mesmo, identificando quaisquer discrepâncias que devam ser transmitidas ao prescritor, para que sejam feitas alterações a fim de potencializar efeitos positivos e minimizar efeitos negativos dos medicamentos<sup>50-54</sup>.

Estudo<sup>55</sup> que avaliou o trabalho colaborativo de reconciliação medicamentosa entre médico e farmacêutico

demonstrou que a parceria potencializa a redução de erros clinicamente relevantes na admissão hospitalar. Na terapia medicamentosa, há necessidade da interação de todos os atores envolvidos, sejam médicos, farmacêuticos, profissionais de enfermagem, fisioterapeutas, nutricionistas ou os demais profissionais que façam parte desse processo. Tal estratégia tem-se mostrado efetiva na promoção do uso racional de medicamentos, aumentando a adesão dos pacientes ao tratamento e reduzindo eventos adversos<sup>56-57</sup>.

## Considerações Finais

Os medicamentos contribuem de forma significativa para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos que deles fazem uso, mas há riscos que devem ser gerenciados a fim de maximizar a probabilidade de sucesso da farmacoterapia e minimizar a ocorrência de efeitos indesejados.

As perguntas que intitulam esse fascículo devem fazer parte da rotina dos profissionais de saúde ao monitorarem o uso dos medicamentos, mas também devem ser feitas antes de qualquer prescrição. O uso racional de medicamentos passa pela avaliação prévia e contínua dos efeitos

desejados, mas também daqueles que estão previstos, mas não são desejados. Essa atitude pode determinar o sucesso ou o insucesso da terapia medicamentosa. Além disso, o monitoramento contínuo do uso de medicamentos é fundamental para que os efeitos inesperados ou não conhecidos sejam identificados, avaliados, tratados e divulgados, de modo que não prejudiquem a saúde da população.

A garantia da integralidade do cuidado, com resolução e humanização da atenção, transição segura dos usuários do sistema de saúde entre os diferentes pontos de atenção, dentre outros fatores, configuram o uso racional de medicamentos amparado por eficiente acompanhamento farmacoterapêutico.

Monitoramento e acompanhamento farmacoterapêutico são, portanto, estratégias fundamentais para a promoção do uso racional de medicamentos, se tornando mais efetivos quando realizados por equipe multidisciplinar e com a colaboração dos usuários do produto, trazendo benefícios clínicos, humanísticos e econômicos não somente para o indivíduo, mas também para toda a sociedade.

## Referências bibliográficas

1. Uppsalla Monitoring Centre. Glossary of Terms used in Pharmacovigilance. Jan 2015. Disponível em: <http://www.who-umc.org/graphics/28401.pdf> [Acesso em 26 jun. 2016]
2. Jolivot PA, Hindlet P, Pichereau C, Fernandez C, Maury E, Guidet B, Hejblum G. A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *Critical Care* 2014; 18 (6): 643.
3. Phillips AL, Nigro O, Macolino KA, Scarborough KC, Doecke CJ, Angley MT, Shakib S. Hospital admissions caused by adverse drug events: an Australian prospective study. *Aust Health Rev* 2014; 38 (1): 51-57.
4. Hodgson B, Wilcock M, Gibson N. Adverse Drug Reactions causing hospital admissions-helping GPs through shared learning. *Pharmacy Management* 2014; 30 (2): 3-6.
5. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365 (21): 2002-2012.
6. Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Services Research* 2010; 10: 287.
7. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Emergency re-admissions to hospital due to adverse drug reactions within 1 year of the index admission. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70 (5):749-755.
8. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (7): 1017-1025.
9. Pinto ACG et al. Reações adversas a medicamentos como causa de admissão em um hospital universitário de Belém – Pará. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo* 2014; 5 (2): 30-33.
10. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergstein-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48 (3): 237-241.
11. Varallo FR, Capucho HC, Silva Planeta Cd, Carvalho Mastroianni Pde C. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics (São Paulo)* 2014; 69 (3):163-167.
12. Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni Pde C. Safety assessment of potentially inappropriate medications (PIM) use in older people and the factors associated with hospital admission. *J Pharm Pharm Sci* 2011; 14 (2): 283-290.
13. Lieber NSR, Ribeiro E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15 (2): 265-274.
14. Noblat AC, Noblat LA, Toledo LA, Santos Pde M, Oliveira MG, Tanajura GM, et al. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57 (1): 42-45.

15. P. C. Mastroianni, F. R. Varallo, M. S. Barg, A. R. Noto, J. C. F. Galduróz Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. *Braz J Pharm Sci* 2009; 45 (1): 163-170.
16. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs. *Report of CIOMS Working Group IV*, Geneva;1998: 160 p.
17. Ferreira MBC, Wannmacher L, Osorio-de-Castro CGS. Fatores Capazes de modificar a resposta de fármacos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia Clínica*. 2009; 7: 63-66.
18. USP 29. *United State Pharmacopoeia*. Supplementary Chapter IB. A379. 2006.
19. Capucho HC. Inefetividade terapêutica de medicamentos. In: Capucho HC, Carvalho FD; Cassiani SHB. (Org.). *Farmacovigilância - Gerenciamento de Riscos da Terapia Medicamentosa para a Segurança do Paciente*. São Caetano do Sul: Yendis Editora; 2011: 65-78.
20. Aspden P, Wolcott JA, Lyle Bootman J, Cronenwett LR, Eds. *Preventing Medication Errors*. Washington, DC; The National Academies Press; 2006. 480 p.
21. Salmasi S, Khan TM, Hong YH, Ming LC, Wong TW. Medication Errors in the Southeast Asian Countries: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2015; 10 (9): e0136545.
22. Marchon SG, Mendes-Junior WV. Segurança do paciente na atenção primária à saúde: revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública*, 2014; 30 (9): 1815-1835.
23. Marques LFG, Romano-Lieber NS. Segurança do paciente no uso de medicamentos após a alta hospitalar: estudo exploratório. *Saúde e Sociedade* 2014; 23 (4): 1431-1444.
24. Metsälä E, Vaherkoski U. Medication errors in elderly acute care – a systematic review. *Scand J Caring Sci* 2014; 28 (1); 12-28.
25. Miasso AI, Grou CR, De Cassiani SH, de Silva AE, Fakh FT. Erros de medicação: tipos, fatores causais e providências tomadas em quatro hospitais brasileiros. *Rev Esc Enferm USP* 2006; 40 (4): 524-532.
26. Anvisa. Resolução nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004\\_10\\_02\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html) [Acesso em: 27/06/2016]
27. Capucho HC, Carvalho FD, Cassiani FD. A farmacovigilância e sua relação com a segurança do paciente. In: Capucho HC, Carvalho FD; Cassiani SHB. (Org.). *Farmacovigilância - Gerenciamento de Riscos da Terapia Medicamentosa para a Segurança do Paciente*. São Caetano do Sul: Yendis Editora; 2011: 1-10.
28. Sales Luiz Vianna F, de Oliveira MZ, Sanseverino MT, Morelo EF, de Lyra Rabello Neto D, Lopez-Camelo J, et al. Pharmacoepidemiology and thalidomide embryopathy surveillance in Brazil. *Reprod Toxicol* 2015; 53: 63-67.
29. Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. *A importância da Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005: 48 p.* (Monitorização da segurança dos medicamentos).
30. ANVISA. Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Anvisa. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2009. Diário Oficial da União. 23 jul 2009.
31. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036\\_25\\_07\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html) [Acesso em 27/06/2016]
32. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Mar 14; (3): CD004388.
33. FDA Drug Safety Communication: Voluntary market withdrawal of Xigris [drotrecogin alfa (activated)] due to failure to show a survival benefit. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277114.htm> [Acesso em 27/06/16]
34. FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod). Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm> [Acesso em 27/06/2016]
35. Circular Informativa Nº. 010/CD Data: 20/01/2012. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/7528264.PDF>
36. FDA. Highlights of Prescribing Information. These Highlights Do Not Include All The Information Needed To Use Gilenya™ Safely And Effectively. See Full Prescribing Information For Gilenya. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022527s002lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022527s002lbl.pdf) [Acesso em 27/06/2016]
37. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado no Canadá. Disponível em: <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=eng>.
38. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado na Europa. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf)
39. Bula do Medicamento Gilenya™ comercializado no Brasil, apresentada pela empresa quando submeteu o processo. Bula aprovada pela Anvisa em 04/10/2013.

40. Petramale CA. O projeto dos Hospitais Sentinela e a Gerência de Risco Sanitário Hospitalar. In: Capucho HC, Carvalho FD; Cassiani SHB. (Org.). *Farmacovigilância - Gerenciamento de Riscos da Terapia Medicamentosa para a Segurança do Paciente*. São Caetano do Sul: Yendis Editora; 2011: 191-203.
41. Anvisa. Relatório de notificações de eventos adversos, intoxicações e queixas técnicas por categoria do notificador. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/categoria\\_notificacao.html](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/categoria_notificacao.html). [Acesso em 23/06/2016]
42. Varallo FR, Guimarães Sde O, Abjaude SA, Mastroianni P de C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP* 2014; 48 (4): 739-747.
43. Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007; 48 (1): 5-17.
44. Marques LA, Galduróz JC, Fernandes MR, Oliveira CC, Beijo LA, Noto AR. Assessment of the effectiveness of pharmacotherapy follow-up in patients treated for depression. *J Manag Care Pharm* 2013; 19 (3): 218-227.
45. Amariles P, Sabater-Hernández D, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro MÁ, Prats-Más R, Marín-Magán F, Galán-Ceballos JA, et al. Effectiveness of Dader method for pharmaceutical care on control of blood pressure and total cholesterol in outpatients with cardiovascular disease or cardiovascular risk: EMDADER-CV randomized controlled trial. *J Manag Care Pharm* 2012; 18 (4): 311-323.
46. Correr CJ, Melchior AC, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Effects of a pharmacotherapy follow-up in community pharmacies on type 2 diabetes patients in Brazil. *Int J Clin Pharm* 2011; 33 (2): 273-280.
47. Carvalho FD, Artuzo FSC, Chrysostomo TN, Andrade RC. Influência do seguimento farmacoterapêutico sobre o tratamento medicamentoso de diabetes mellitus tipo 2 no Brasil: Revisão Sistemática. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde* 2011, 2: 5-10.
48. Santos D de O, Martins MC, Cipriano SL, Pinto RM, Cukier A, Stelmach R. Pharmaceutical care for patients with persistent asthma: assessment of treatment compliance and use of inhaled medications. *J Bras Pneumol* 2010; 36 (1):14-22.
49. Wang HY, Chan AL, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc* 2008; 40 (7): 2319-2323.
50. Fornos JA, Andrés NF, Andrés JC, Guerra MM, Egea B. A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 diabetes in community pharmacies in Spain. *Pharm World Sci* 2006; 28 (2):65-72.
51. Magalhães GF, Santos GN, Rosa MB, Noblat L de A. Medication Reconciliation in Patients Hospitalized in a Cardiology Unit. *PLoS ONE* 2014; 9 (12):e115491.
52. Frizon F, dos Santos AH, Caldeiral LF, Menolli PVS. Reconciliação de medicamentos em hospital universitário. *Rev enferm UERJ*, Rio de Janeiro, jul/ago 2014; 22 (4): 454-460.
53. Schuch AZ, Zuckermann J, dos Santos MEF, Martinbiancho KK, Mamhmud SDP. Reconciliação de medicamentos na admissão em uma unidade de oncologia pediátrica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde. São Paulo* 2013; 4 (2): 35-39.
54. WHO. World Health Organization. *High 5s: Action on Patient Safety. Standard Operating Protocol Fact Sheet: Medication Reconciliation* 2012. Disponível em: [http://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/ps\\_med\\_rec\\_fs\\_Mar\\_2011.pdf](http://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/ps_med_rec_fs_Mar_2011.pdf). [Acesso em 27/06/2016]
55. Quélenec B, Beretz L, Paya D, Blické JF, Gourieux B, Andrés E, Michel B. Potential clinical impact of medication discrepancies at hospital admission. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 530-535.
56. Mueller SK, Sponsler KC, Kripaqlani S, Schnipper JL. Hospital-based Medication Reconciliation Practices: A Systematic Review. *Arch Intern Med* 2012, 172 (14): 1057 -1069.
57. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacology and therapeutics BMJ Open* 2016;6:e010003 .

© 2015 Organização Pan-americana da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial. Esse Boletim é direcionado a gestores, profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde – SUS, com linguagem simplificada e fácil compreensão. As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

*Elaboração, distribuição e informações:*

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil  
Setor de Embaixadas Norte, lote 19.  
CEP: 70.800-400 – Brasília, DF – Brasil.  
E-mail: comunicacaoopasbrasil@paho.org  
Internet: www.paho.org/bra

ISBN: 978-85-7967-108-1 Coleção completa.

*Coordenação editorial:*

Felipe Dias Carvalho e Lenita Wannmacher.

*Revisão técnica:*

Lenita Wannmacher e Helaine Carneiro Capucho

*Projeto gráfico, revisão textual e diagramação:*

All Type Assessoria Editorial Ltda.



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde  
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS  
Américas