

**CARACTERIZAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS NOTIFICADOS AO DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILÂNCIA DE UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NACIONAL**

**CHARACTERIZATION OF DRUG ADVERSE EVENTS REPORTED TO PHARMACOVIGILANCE DEPARTMENT OF A NATIONAL PHARMACEUTICAL INDUSTRY**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS DE DROGAS INFORMADO AL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE UNA INDUSTRIA FARMACÊUTICA NACIONAL**

**EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS NOTIFICADOS A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

**PALAVRAS-CHAVE:** Farmacovigilância. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Indústria farmacêutica.

**RESUMO**

O medicamento é um produto farmacêutico formulado para fins terapêuticos, mas seu uso pode gerar ocorrências desfavoráveis: os eventos adversos (EA). A pesquisa teve como objetivo principal caracterizar os EA relatados espontaneamente a uma indústria farmacêutica. Foi realizado um estudo descritivo e observacional dos formulários de suspeita de EA, num período de dois anos. A maioria dos usuários era homens, apresentou idade média de 38,75 anos e informou apresentar doenças concomitantes. Porém, metade dos usuários relatou fazer uso de outros medicamentos. Houve conduta frente ao EA em 60,9% dos casos. Os EA foram predominantemente não graves e relacionados com fármacos que atuam no sistema nervoso central. As suspeitas de reações adversas a medicamento (RAM) e de inefetividade terapêutica foram as categorias mais encontradas. As RAM foram, majoritariamente, descritas e possíveis. O presente estudo, portanto, foi capaz de caracterizar os eventos adversos investigados, contribuindo para o conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos e para a promoção do seu uso racional.

## **ABSTRACT**

The drug is a pharmaceutical product formulated for therapeutic purposes, but its use may generate unfavorable occurrences: adverse events (AE). The research had as main objective to characterize the AE reported spontaneously to a pharmaceutical industry. It was conducted a descriptive study and observational study of the forms of suspicion for during a period of two years. Most users was men, showed an average age of 38.75 years and informed present concurrent diseases. However, half of the users reported making use of other medications. There was conduct the AE in 60.9% of the cases. The AE were predominantly non-hardcore and related drugs that act on the central nervous system. Suspected adverse reactions to medicine (ARM) and ineffectiveness were most frequently encountered classes therapy. The ARM were, overwhelmingly, described and possible. The present study was, therefore, able to characterize adverse events investigated, contributing to the knowledge of the safety profile of medicines and for promoting their rational use.

## **RESUMEN**

La droga es un producto farmacéutico formulado para fines terapéuticos, pero su uso puede generar efectos adversos: los eventos adversos (EA). La investigación tuvo como objetivo caracterizar la EA informó espontáneamente a una industria farmacéutica. Realizamos un estudio descriptivo y observacional de las formas de la suspicacia y, durante un período de dos años. Mayoría de los usuarios era hombres, la edad media fue de 38,75 años e reportó presentes enfermedades concurrentes. Sin embargo, la mitad de los usuarios registrados hace uso de otros medicamentos. Hubo conducta la EA en el 60.9% de los casos. La EA eran predominantemente no-hardcore y relacionados con drogas que actúan sobre el sistema nervioso central. Sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y la ineficacia fueron más frecuentes las clases. El RAM eran abrumadoramente, descrito y posible. El presente estudio por lo tanto fue capaz de caracterizar los eventos adversos investigados, contribuyendo al conocimiento del perfil de seguridad de medicamentos y para promover su racional uso.

**AGRADECIMENTOS:** À Faculdade Pernambucana de Saúde, pela oportunidade e fomento a esta pesquisa e ao Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco “Governador Miguel Arraes” (LAFEPE) por conceder as condições necessárias ao desenvolvimento do mesmo.

**AUTORES:** 1- Camila Vitória Menezes Novaes. Faculdade Pernambucana de Saúde, Pernambuco, Brasil. E-mail: camilaanovaes@hotmail.com. Análise, interpretação dos dados e Redação do artigo. 2- Aila Karla Mota Santana. Faculdade Pernambucana de Saúde, Pernambuco, Brasil. E-mail: aila.santana@fps.edu.br. Revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. 3- Kátia Raquel de Almeida. Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A – LAFEPE, Pernambuco, Brasil. E-mail: katia.almeida@lafepe.pe.gov.br. Responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

## **INTRODUÇÃO**

A Farmacopéia Brasileira define medicamento como “o produto farmacêutico, tecnicamente, obtido ou elaborado, que contém um ou mais fármacos e outras substâncias, com finalidade profilática; curativa; paliativa; ou para fins de diagnóstico”.<sup>1</sup> Entretanto, seu uso não é isento de riscos.<sup>2</sup> Qualquer substância capaz de produzir um efeito terapêutico pode também produzir efeitos indesejados ou adversos.<sup>3</sup>

Quando um novo medicamento é comercializado, dispõe-se, de uma maneira geral, de dados suficientes para assegurar que junto a uma atividade farmacológica específica, que lhe confere propriedades terapêuticas, possui uma margem de segurança ‘aceitável’.<sup>4</sup> Os ensaios clínicos aos quais são submetidos antes de sua comercialização, no entanto, não são capazes de detectar reações adversas de ocorrência rara, bem como aquelas associadas à administração prolongada do fármaco.<sup>5</sup>

Com a tragédia da talidomida, em 1961, que originou o nascimento de aproximadamente 10 mil crianças com focomelia em todo o mundo, confirmou-se a necessidade de ações precoces para a promoção do uso seguro dos medicamentos na população, disseminando informações sobre reações adversas a medicamentos.<sup>6</sup> Além disso, ressaltou-se a importância de normas mais rigorosas em estudos clínicos antes da liberação de medicamentos para consumo e a necessidade de criação de órgãos de Farmacovigilância.<sup>7</sup>

O termo farmacovigilância é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>8</sup> e ratificada pela regulamentação brasileira<sup>9</sup> (RDC nº 4/2009) como “atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos”. Segundo esta organização, os principais objetivos da farmacovigilância são: a promoção do uso racional e seguro de

medicamentos; a avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos no mercado; e a educação e informação dos pacientes.<sup>8</sup>

A reação adversa a medicamento (RAM), por sua vez, é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.<sup>8</sup> Em contrapartida, o termo “evento adverso” consiste em qualquer dano ocorrido durante a provisão de farmacoterapia, mas a sua ocorrência não está necessariamente atribuída ao medicamento.<sup>3</sup>

As RAM são causa importante de morbidade e mortalidade.<sup>10</sup> Suas consequências têm variedade, abrangendo desde reações de leve intensidade ou pouca relevância clínica até as que causam prejuízo mais grave como internações hospitalares, incapacidade ou até morte. A letalidade por RAM pode alcançar 5% dos indivíduos acometidos. Cerca da metade (49,5%) das mortes e 61% das internações por RAM ocorrem em pacientes com 60 anos e mais.<sup>11</sup>

No Brasil, a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) Nº 4 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), publicada em 10 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamento (DRM) de uso humano, foi um marco regulatório para indústria farmacêutica. Através dela, padronizou-se conceitos; definiu-se funções de rotina em farmacovigilância; estabeleceu-se forma e prazos para notificação de eventos adversos de acordo com a gravidade e a necessidade de elaboração de relatórios periódicos de farmacovigilância, planos de farmacovigilância e de minimização de risco; além da possibilidade de inspeções em farmacovigilância e de estudos fase IV, pós-registro.<sup>12</sup>

Durante os estudos fase IV, os eventos adversos que não foram observados nos ensaios clínicos (constituídos pelas fases I, II e III para verificar a eficácia e segurança dos medicamentos) podem ser identificados pelas indústrias farmacêuticas através do monitoramento pós-registro.<sup>10</sup> Para os medicamentos cujo risco é conhecido e controlável, as ações de farmacovigilância de rotina são suficientes para o monitoramento da sua segurança. Dentre estas ações, pode-se destacar a captação de eventos adversos através da notificação espontânea que, por sua vez, é toda e qualquer suspeita de reação adversa a um determinado medicamento, espontaneamente, transmitida pelos profissionais de saúde para empresas farmacêuticas ou centros de farmacovigilância.<sup>13</sup> De forma mais abrangente, pode-se dizer que as notificações

voluntárias consistem na coleta e comunicação de reações indesejáveis, manifestadas após o uso dos medicamentos.<sup>14</sup>

Considerando que a indústria farmacêutica tem responsabilidade primordial e está em posição privilegiada para monitorar a segurança dos medicamentos desde o seu desenvolvimento até o período de pós-comercialização<sup>8</sup> e que, no Brasil, a cultura de notificação ainda não está devidamente difundida entre os profissionais desta área; decidiu-se realizar o presente estudo. O objetivo deste foi caracterizar os usuários dos medicamentos do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A (LAFEPE) e os respectivos Eventos Adversos relatados espontaneamente ao Departamento de Farmacovigilância do mesmo.

Vale salientar que a identificação e estudo sistemático de eventos adversos, tal como o método proposto neste trabalho, colaboram para o aperfeiçoamento da prática clínica e para a detecção de possíveis problemas relacionados ao uso destes medicamentos. Contribui ainda para a avaliação e maximização dos seus benefícios, prevenção e minimização de possíveis danos, gerando conhecimento técnico-científico voltado para a promoção do seu uso seguro e racional.

## **MÉTODOS**

Foi realizado um estudo descritivo observacional retrospectivo e prospectivo dos formulários de suspeita de evento adverso a medicamentos recebidos, espontaneamente, pelo Departamento de Farmacovigilância do LAFEPE no período de julho de 2012 a junho de 2014.

A coleta dos dados foi realizada, diariamente, no Departamento de Farmacovigilância do LAFEPE através da transcrição das informações dos formulários em uso pelo setor para o formulário do pesquisador, sempre preservando a confidencialidade dos dados relativos ao paciente e ao notificador/relator. As variáveis foram definidas de acordo com o objetivo de caracterização dos usuários dos medicamentos do LAFEPE e os respectivos Eventos Adversos relatados espontaneamente ao Departamento de Farmacovigilância do mesmo.

### **Caracterização sociodemográfica dos usuários**

Os usuários que relataram a ocorrência de eventos adversos a estes medicamentos foram caracterizados considerando os seguintes aspectos: idade, sexo, doenças concomitantes, medicamentos concomitantes e conduta diante do evento

adverso. As doenças concomitantes foram agrupadas de acordo com o respectivo Código Internacional de Doenças (CID) do grupo correspondente.

## **Caracterização do Evento Adverso**

### **Grupo farmacoterapêutico**

Para definição dos grupos farmacoterapêuticos com maior representação na ocorrência dos eventos adversos relatados, contabilizou-se quantos fármacos diferentes foram relatados como suspeitos de terem causado eventos adversos e, posteriormente, utilizou-se o código ATC<sup>15</sup> (Anatomical Therapeutic Chemical) para classificá-los de acordo com os seus 1º (grupo anatômico principal) e 2º (subgrupo terapêutico) níveis.

### **Tipo de Evento Adverso**

A caracterização do evento adverso quanto ao tipo, seguiu a recomendação da RDC 04/09 – ANVISA<sup>9</sup>. Desta forma, eles puderam ser classificados de acordo com oito categorias: 1) Suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos; 2) Eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos; 3) Eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos; 4) Interações medicamentosas; 5) Inefetividade terapêutica total ou parcial; 6) Intoxicações relacionadas a medicamentos; 7) Uso abusivo de medicamentos; 8) Erros de medicação potenciais e reais.

### **Gravidade**

Para a análise de gravidade, considerou-se a classificação adotada pela OMS<sup>8</sup> e ratificada pela ANVISA<sup>9</sup>. Eventos Adversos a Medicamentos que causaram óbito, ameaça à vida (risco de morte no momento do evento), hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização já existente, incapacidade persistente ou significativa (interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal) ou anomalia congênita foram caracterizados como graves. Suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento e eventos adversos clinicamente significativos (aqueles que necessitam de intervenção médica para evitar óbito, ameaça à vida, hospitalização, incapacidade significativa ou persistente de um paciente) foram considerados também eventos adversos graves. Aqueles que não estiveram incluídos nos critérios de Eventos Adversos Graves citados acima, portanto, foram caracterizados como Evento Adverso Não Grave.<sup>13</sup>

## **Previsibilidade de RAM**

A caracterização das reações adversas a medicamentos, no tocante à previsibilidade, categorizou os eventos relatados em dois grupos: descritos e não descritos, levando em consideração a definição de previsibilidade da OMS<sup>8</sup>. Desta forma, foi considerada reação adversa não descrita aquela cuja natureza ou severidade não foram coerentes com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou que seja inesperada de acordo com as características do medicamento. Consequentemente, foi considerada como reação adversa descrita aquela cuja natureza ou severidade foram coerentes com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou que não foi inesperada de acordo com as características do medicamento.

## **Causalidade de RAM**

Para estabelecer a causalidade das reações adversas a medicamentos, foi adotado o algoritmo de Naranjo<sup>16</sup>. A partir da somatória dos resultados obtidos para cada questão do algoritmo foi possível estabelecer a relação de causalidade e, em consequência, classificar as reações adversas como definida, provável, possível e duvidosa.<sup>17</sup> Os resultados desta pesquisa de causalidade, decorrentes da aplicação do algoritmo, foram interpretados à luz das definições das categorias de causalidade da OMS<sup>8</sup>, listadas abaixo:

**Definida/comprovada/certa:** Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal plausível em relação à administração da intervenção; não pode ser explicado por doença ou outra intervenção, medicamento; resposta à interrupção ou retirada plausível (farmacologicamente, patologicamente); Evento definido farmacologicamente ou fenomenologicamente (i.e. uma desordem objetiva e específica ou um fenômeno farmacologicamente reconhecido); Re-exposição satisfatória, se necessário.

**Provável:** Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção; Improvável que seja atribuído a uma doença ou outra intervenção, medicamento; Resposta à interrupção ou retirada clinicamente razoável; Re-exposição não exigida.

**Possível:** Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção; Pode também ser

explicado por doença ou outras intervenções, medicamentos; Informação sobre a retirada ou interrupção do tratamento pode estar faltando ou obscura.

Improvável: Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial que em relação ao momento de administração da intervenção faz uma relação improvável (mas não impossível); Doença ou outros tratamentos subsidiam explicações plausíveis.

Condicional/Não classificada: Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial; Mais dados são necessários para uma avaliação apropriada; ou dados adicionais sob investigação.

Inacessível/Inclassificável: A narrativa do relato sugere uma reação adversa; Não pode ser classificada porque a informação é insuficiente ou contraditória; Os dados não podem ser suplementados ou verificados.

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos no estudo, apenas os formulários de suspeita de evento adverso aos medicamentos fabricados pelo LAFEPE, do período de julho de 2012 a junho de 2014, os quais continham os campos obrigatórios (nome do relator, identificação do paciente, idade, gênero, descrição do evento adverso e medicamento suspeito) devidamente preenchidos. As demais notificações foram excluídas por não apresentarem os dados necessários para a caracterização do evento adverso.

### **Análise de dados**

Os dados foram cuidadosamente inseridos, codificados, compilados e examinados em planilha eletrônica utilizando o programa Microsoft Office Excel® 97-2003. Foi realizada estatística descritiva dos dados, por determinação da frequência absoluta e relativa (porcentagem), tanto para as variáveis sociodemográficas quanto para as relacionadas à caracterização dos eventos adversos.

Vale salientar que este estudo foi apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade Pernambucana de Saúde, de acordo com o preconizado pela Resolução n.º. 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde – CNS<sup>18</sup>, recebendo parecer favorável para exploração dos dados.



## RESULTADOS

No período de julho de 2012 a junho de 2014, o Departamento de Farmacovigilância do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes S/A (LAFEPE) registrou oitenta e duas (82) notificações de eventos adversos. Destas, quarenta e seis (46) foram consideradas válidas para este estudo, por se enquadrarem nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na metodologia.

### Caracterização sociodemográfica dos usuários

#### Idade

A população em estudo (46 pacientes) apresentou idade média de 38,75 anos, com desvio padrão de 17,6, e mediana de 38 anos. Foram evidenciados os extremos de idade (07 meses e 82 anos), contudo a faixa etária predominante ficou compreendida entre 31 a 40 anos (28,3%).

#### Sexo

A caracterização dos usuários quanto ao sexo permitiu verificar que 61% (28 usuários) eram do sexo masculino e 39% (18 usuários) do sexo feminino.

### Doenças concomitantes

Em apenas 23 formulários, esta variável foi mencionada. Desta forma, a ocorrência de doenças concomitantes (61%) foi superior a sua não ocorrência (39%). A tabela 1 apresenta a distribuição das doenças concomitantes, agrupadas de acordo com o respectivo CID do grupo correspondente.

TABELA 1 – Distribuição dos sistemas implicados nas patologias concomitantes relatadas de acordo com o CID – 10

Sistemas implicados nas patologias concomitantes relatadas	Número de indivíduos	Porcentagem (%)
Doenças do aparelho circulatório (CID: I00-I99)	5	36%
Doenças do aparelho respiratório (CID: J00-J99)	4	29%
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (CID: E00-E90)	3	21%
Doenças do aparelho geniturinário (CID: N00-N99)	1	7%
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários (CID: D50-D89)	1	7%
Total*	14	100%

\* Vale ressaltar que alguns usuários apresentaram mais de uma doença concomitante.

## Medicamentos concomitantes

Quanto à utilização simultânea de outras especialidades farmacêuticas durante o uso do medicamento suspeito, 50% (23 usuários) relataram fazer uso e os outros 50% não faziam uso.

## Conduta diante do evento adverso

A análise dos formulários permitiu verificar que houve conduta frente ao evento adverso em 60,9% dos casos. Em 2,1%, nenhuma conduta foi adotada e, em 37% dos formulários, não havia informação sobre a adoção de possíveis condutas. A medida mais comum tomada após o aparecimento do EA foi a intervenção medicamentosa (43%), ou seja, a introdução de um ou mais medicamentos para tratar o EA. Quanto às ações relacionadas ao medicamento suspeito, o percentual de substituição (23%) foi superior ao evidenciado para a suspensão do mesmo (17%). O ajuste de dose do medicamento suspeito foi à conduta adotada em 11% das suspeitas de EA. Outras condutas, como a alteração de horário e hidratação intravenosa corresponderam a 6% dos casos.

## Caracterização do Evento Adverso

### Grupo farmacoterapêutico

As quarenta e seis notificações avaliadas relataram problemas de eventos adversos envolvendo cinco fármacos diferentes, pertencentes a três grupos farmacoterapêuticos: (1) fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC), subgrupo psicodélicos; (2) antiparasitários, subgrupo antiprotozoários e (3) anti-infecciosos para uso sistêmico, subgrupo antiviral para uso sistêmico. Destes, o grupo com maior representação foi o de fármacos que atuam no SNC, como pode ser detalhado na tabela 2.

TABELA 2 – Distribuição dos medicamentos envolvidos nas notificações de evento adverso de acordo com o grupo farmacoterapêutico, considerando os 1º e 2º níveis do código ATC

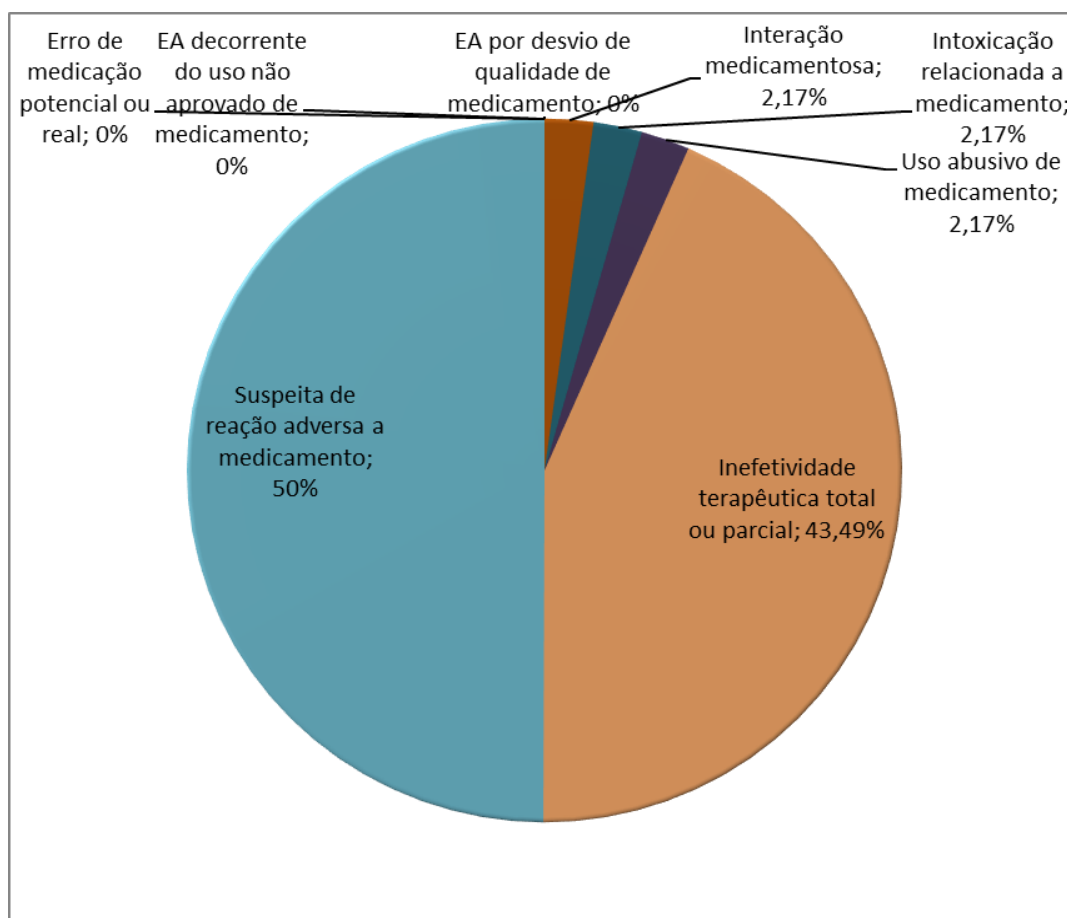
Grupo anatômico principal (Subgrupo terapêutico)	Medicamento	n	% (medicamento)	% (grupo farmacoterapêutico)
Antiparasitários (Antiprotozoário)	Benznidazol	6	13%	13%

<b>Fármacos que atuam no SNC (Psicoléptico)</b>	Clozapina	4	9%	78%
	Olanzapia	18	39%	
	Quetiapina	14	30%	
<b>Anti-infecciosos para uso sistêmico (Antiviral para uso sistêmico)</b>	Tenofovir	4	9%	9%

### Tipo de Evento Adverso

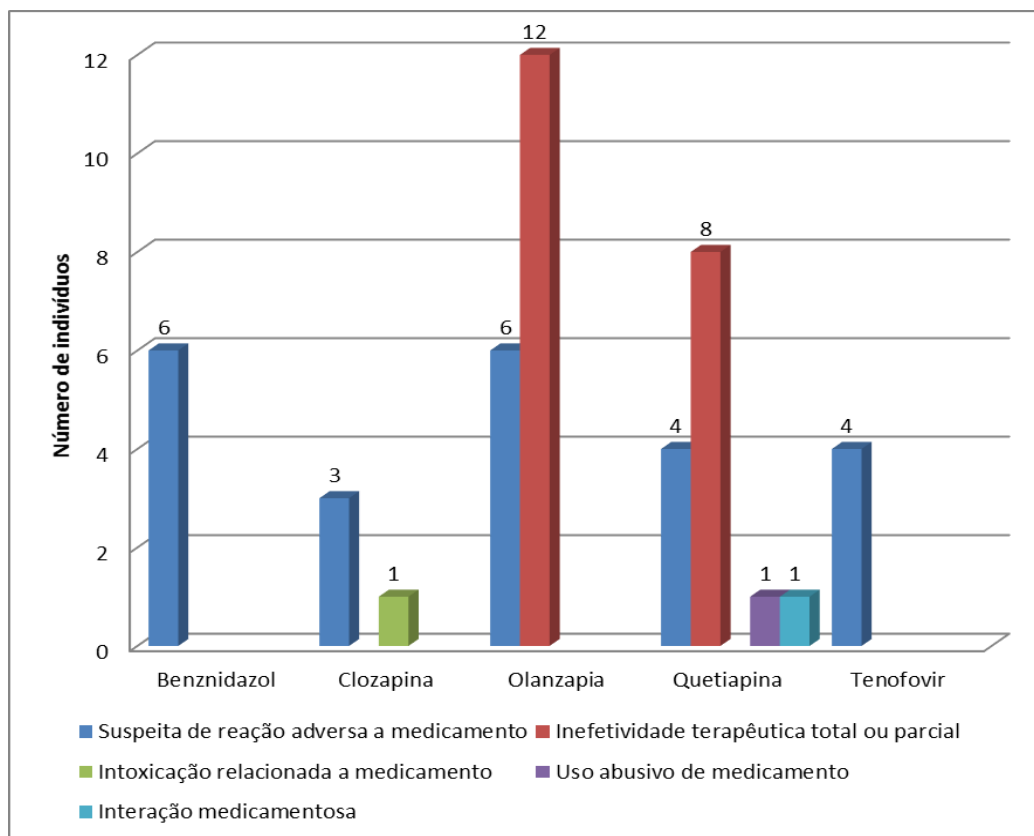
Das categorias propostas pela RDC ANVISA 04/2009, constatou-se que duas delas apresentaram uma frequência de notificação substancialmente superior às demais: as suspeitas de reações adversas a medicamento e as suspeitas de inefetividade terapêutica, responsáveis juntas por 93,49% dos 46 relatos (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 – Distribuição dos eventos adversos quanto ao tipo, de acordo com as categorias da RDC ANVISA 04/2009



Verificou-se, também, que os antiparasitários e os anti-infecciosos para uso sistêmico estiveram apenas implicados nos casos de RAM. Já os antipsicóticos (com destaque para olanzapina e quetiapina) estiveram mais relacionados com as suspeitas de inefetividade terapêutica (GRÁFICO 2).

GRÁFICO 2 – Distribuição dos medicamentos em relação ao tipo de evento adverso



### Gravidade

No tocante à magnitude dos desfechos dos eventos adversos, 85% dos eventos adversos foram considerados não graves e 15% graves.

Analisando os eventos adversos graves de forma mais detalhada, evidenciou-se que três (42,82%) motivaram hospitalização e, deste valor, um (14,27%) resultou em ameaça à vida (TABELA 3). Eles foram mais evidentes em pacientes do sexo feminino (71,4%), adultos, situados na faixa etária de 31-40 (37,5%).

### Previsibilidade de RAM

Esta análise foi aplicada às 23 notificações de suspeita de reação adversa verificadas nesta pesquisa. Nestas, 53 EA foram identificados, resultando em uma

média de ocorrência de 2,3 EA por paciente. Quarenta e quatro eventos adversos (83%) estavam descritos (esperados) na bula e nove (17%) não estavam descritos (não esperados) (TABELA 3). Evidenciou-se também que o Benznidazol era o fármaco mais implicado na ocorrência de reações não previstas e duas delas eram graves, a saber: necrólise epidérmica tóxica e síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

### Causalidade de RAM

Através da aplicação do algoritmo de Naranjo e cols. (1981) às 23 notificações de suspeita de reação adversa evidenciadas nesta pesquisa, verificou-se que a categoria “possível” (65%) foi consideravelmente predominante, seguida das causalidades “provável” (22%) e “duvidosa” (13%). A categoria “definida” não foi verificada (TABELA 3).

TABELA 3 – Caracterização dos Eventos Adversos e RAM notificados

Caracterização	n	%
<b>Gravidade</b>		
Graves	7	15,00
1. Hospitalização	3	42,82
1.1. Ameaça à vida	1	14,27
2. Incapacidade significativa ou persistente	2	28,57
3. Eventos adversos clinicamente significativos	2	28,57
Não graves	39	85,00
<b>Previsibilidade</b>		
Descritos	44	83,00
Não descritos	9	17,00
<b>Causalidade</b>		
Definida	0	00,00
Provável	5	22,00
Possível	15	65,00
Duvidosa	3	13,00

## DISCUSSÃO

Segundo levantamento bibliográfico feito por Aronson<sup>19</sup>, vários estudos determinaram a incidência e prevalência de RAM em pacientes hospitalizados. No entanto, estudos publicados que contenham dados farmacoepidemiológicos de eventos adversos relatados a um laboratório farmacêutico são praticamente inexistentes. Este

estudo, portanto, torna-se pioneiro uma vez que utiliza os eventos adversos registrados por uma indústria farmacêutica brasileira como fonte de dados.

Neste estudo, verificou-se que os eventos adversos se desenvolveram em usuários nas faixas etárias extremas, de sete meses a 82 anos, confirmando que há maior predisposição para crianças e idosos, já que eles podem sofrer variações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas além de outras alterações peculiares.<sup>20</sup> Resultados similares foram obtidos em estudo realizado por Franceschi et al.<sup>21</sup>, no qual a idade da população variou de 9 a 98 anos.

Diferentemente do disposto acima, a média de idade dos pacientes foi de 38,75 anos, sendo a faixa etária entre 31 a 40 anos mais frequente. Tais resultados podem ser explicados em função do público alvo para as classes terapêuticas relatadas, pois são indicadas principalmente para uso em adultos. O Benznidazol, entretanto, é uma exceção já que passou a ser produzido em formulação pediátrica desde 2012.<sup>22,23</sup>

Outro fator de risco para o desenvolvimento de RAM é o sexo.<sup>3,24</sup> Os homens possuem maior massa muscular, volume intravascular e água corporal, enquanto que as mulheres têm mais gordura corporal. Outros fatores que predispõem pacientes do sexo feminino ao desenvolvimento de RAM são: comorbidades, diferenças hormonais e medicamentos de uso crônico como anticoncepcionais orais.<sup>25</sup> Em contrapartida, neste trabalho, as reações foram mais frequentes em pessoas do sexo masculino; o que não reflete necessariamente o perfil de sensibilidade dos pacientes, e sim as características dos indivíduos atendidos pelo serviço de Farmacovigilância do LAFEPE.

Ainda em relação aos grupos da população que são suscetíveis ao aparecimento de RAM, merecem destaque aqueles que apresentam comorbidades<sup>19</sup>, já que a natureza ou gravidade de uma doença influencia a farmacodinâmica e os efeitos de uma droga<sup>24</sup>. As patologias relacionadas aos aparelhos circulatório e respiratório foram as mais relatadas nesta pesquisa. Da mesma forma, Varallo<sup>26</sup> constatou que estas doenças estiveram muito presentes entre os pacientes internados por suspeita de RAM em um hospital de ensino brasileiro e representavam o 3º e 4º motivos de internação.

A utilização de medicamentos concomitantes também é um dos fatores farmacológicos associados a eventos adversos, devido à possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas. Nesta pesquisa, por exemplo, 50% dos usuários faziam uso de outros medicamentos. Outro estudo demonstrou que indivíduos que utilizavam mais de nove medicamentos foram duas vezes mais propensos a desenvolver RAM.<sup>24</sup>

Sobre o adequado tratamento das reações adversas a medicamento, a literatura descreve que a relação das mesmas com o efeito farmacológico e com a gravidade dos efeitos deve ser levada em consideração.<sup>25</sup> Dessa forma, o fato de a intervenção medicamentosa ter sido a conduta diante do evento adverso mais observada se deve, provavelmente, à maioria das notificações não ter apresentado desfechos graves como hospitalização ou intervenção para evitar óbito.

Este estudo evidenciou a ocorrência de três grupos farmacoterapêuticos: (1) fármacos que atuam no SNC, subgrupo psicodélicos; (2) antiparasitários, subgrupo antiprotozoários e (3) anti-infecciosos para uso sistêmico, subgrupo antiviral para uso sistêmico. Estes achados corroboram com os dados de uma pesquisa americana, cujas classes de fármacos mais presentes foram os agentes anti-infecciosos. Os antipsicóticos estiveram entre os quinze grupos mais referidos.<sup>19</sup>

Há relatos na literatura de que os medicamentos que atuam no sistema nervoso representam uma grande parte daqueles utilizados pela população brasileira e estão envolvidos na ocorrência de várias reações adversas.<sup>6</sup> De forma análoga, no presente trabalho, observou-se expressiva representação para os fármacos que atuam no SNC em comparação aos demais grupos de medicamentos identificados (TABELA 2).

Considerando a classificação de EA quanto ao tipo, duas categorias foram majoritárias: suspeitas de reações adversas a medicamento e suspeitas de inefetividade terapêutica. Dados nacionais, decorrentes de um estudo de prevalência de internações hospitalares por RAM realizado em hospital universitário, revelaram uma prevalência de 46,4% (115 pacientes) para este tipo de evento.<sup>26</sup> Embora o presente estudo tenha analisado dados provenientes de uma indústria farmacêutica, o percentual de RAM encontrado por Varollo e col.<sup>26</sup> corrobora com o observado por esta pesquisa, uma vez que os casos de RAM representaram 50% das ocorrências.

Ao analisar a distribuição dos medicamentos em relação ao tipo de EA identificado, verificou-se que os antiparasitários e os anti-infecciosos para uso sistêmico estiveram exclusivamente implicados nos casos de RAM (GRÁFICO 2). Os psicodélicos (com destaque para olanzapina e quetiapina) estiveram majoritariamente relacionados com as suspeitas de inefetividade terapêutica (GRÁFICO 2). Estas suspeitas, possivelmente, foram motivadas pelo próprio quadro clínico dos pacientes que os leva a suspeitar primariamente da efetividade da terapia em uso; relacionando-a, muitas vezes, a falta de qualidade dos medicamentos utilizados.

No tocante a magnitude dos desfechos dos eventos adversos, como já esperado, o percentual de eventos adversos graves foi expressivamente inferior aos não graves. Isto se deve ao fato de que algumas reações adversas, especialmente as graves, não são facilmente detectadas nos estudos clínicos, devido às limitações destes em relação ao número de indivíduos, aos critérios de inclusão dos mesmos e ao período de acompanhamento.<sup>28</sup> Sendo assim, reações raras podem apenas ser detectadas na fase de pós-comercialização<sup>8</sup>, como verificado neste trabalho.

De forma mais detalhada, observou-se que os eventos adversos graves foram assim classificados porque resultaram em hospitalização (42,82%) e, destes, apenas um (14,27%) causou ameaça à vida. Resultados semelhantes podem ser verificados em pesquisa realizada por Costa<sup>29</sup>. Além disso, evidenciou-se que os resultados referentes à faixa e ao grupo etário dos EA graves foram semelhantes aos apresentados para o conjunto dos eventos, cabendo os mesmos esclarecimentos. Contudo, o sexo feminino foi o mais predominante ratificando o que já está descrito na literatura<sup>3,24</sup> e contrariando o resultado obtido quando todos os EA, graves e não graves, foram avaliados neste estudo.

Quanto à previsibilidade das RAM, os achados deste trabalho representam uma importante contribuição ao conhecimento das questões de segurança dos produtos notificados. A identificação de RAM não descritas, possibilitou constatar que duas eram graves e relacionadas ao Benznidazol. Estas reações adversas não constam na bula nem na literatura consultada: a base de dados MICROMEDEX<sup>30</sup>. Conseqüentemente, estas evidências levaram o LAFEPE, inicialmente, a revisar os dados sobre segurança deste produto, com o intuito de elaborar um plano de farmacovigilância dedicado ao mesmo. Revisões na bula podem ser demandadas em decorrência destas ações voltadas ao gerenciamento de risco.

Em relação aos resultados da análise de causalidade, observou-se que a categoria “possível” foi predominante, seguida das categorias “provável” e “duvidosa”. O predomínio da causalidade possível encontra-se descrito também em outros estudos, tais como os desenvolvidos por Pereira et al.<sup>31</sup> e Carlini & Nappo<sup>32</sup>. Varallo et al.<sup>24</sup>, utilizando o mesmo algoritmo, visando estudar as RAM como causa de internação hospitalar, obtiveram os seguintes valores: 3,4% definidas, 30,3% prováveis e 66,3% possíveis, não evidenciando a categoria duvidosa (n=248). Camargo<sup>33</sup> ao utilizar a mesma ferramenta, obteve as seguintes proporções: definida (2,2%); provável (33,9%); possível (62,5%).



Sabe-se, no entanto, que nenhum algoritmo de causalidade desenvolvido é capaz de determinar, com certeza, que determinado evento realmente é uma RAM. A vantagem em utilizá-los está na padronização dos métodos em analisar os efeitos adversos, pois são instrumentos estruturados especificamente para identificação de RAM, devendo, teoricamente, fazer uma decisão mais objetiva da causalidade<sup>34,35</sup>. Contudo, os resultados deste estudo podem refletir uma necessidade de adequar as ferramentas de análise de RAM; uma vez que não sendo os profissionais de saúde os principais notificadores, há dificuldade em mensurar parâmetros importantes para a análise. São eles: a constatação de uma evidência objetiva da ocorrência do evento; a avaliação do efeito de retirada e reintrodução do medicamento; e a descrição da história clínica dos pacientes, a fim de avaliar o estágio da doença de base.

Diante disso, pode-se dizer que o trabalho em questão colabora para o conhecimento e compreensão dos eventos adversos notificados no âmbito de uma indústria farmacêutica. Além disso, oferece subsídios que possibilitam determinar, através da relação risco-benefício, o perfil de segurança dos medicamentos.

## **REFERÊNCIAS**

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Brasília: Anvisa; 2010.
2. Otero MJ, Dominguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patologia emergente. *Farm Hosp.* 2000;24(4):258-66.
3. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
4. Arrais PSD. Farmacovigilância: até que enfim no Brasil! *Saúde em Debate*, 1996. 80-82 p.
5. Marin N, Luiza VL, Osório-de-Castro CGS, Santos SM. Assistência farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS; 2003.

6. Fonteles MMF, Francelino EV, Santos LKX, Silva KM, Siqueira R, Viana GSBV et al. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. *RevPsiqClín* 2009;36(4):137-44.
7. Figueiredo PM, Costa AA, Cruz FCS, Melo JRRM, Nogueira MS, Góe TPA. Reações Adversas a Medicamentos. *Revista Fármacos & Medicamentos*. 2005;34(6).
8. Organização Mundial da Saúde. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde; 2005.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). 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. *Diário Oficial da União* 11 fev 2009.
10. Capucho HC, Carvalho FD, Cassiani SHB. *Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente*. São Caetano do Sul: Yendis Editora; 2011.
11. Ministério da Saúde. *Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010*. Brasília; 2010.
12. Carvalho JP. *Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública*. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Saúde Pública] - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica; 2011.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos*. Brasília; 2010.

14. Dias MF, Figueiredo PM, Souza NR. Sensibilização dos Profissionais de Saúde para o Programa Brasileiro de farmacovigilância. Anvisa. In: I Simpósio Brasileiro de Vigilância Sanitária. São Paulo; 2002.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Código ATC [acesso em 1 jul 2014]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Substancia/ATC.htm>
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1981;30(2):239-245.
17. Cruciani JO, Troster EJ, Sousa-Marques HH. Adverse drug reaction assessment in a mental confusion case. *Revista de PediatriaUSP* 2007;29:232-236.
18. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução nº. 466, de 12 de dezembro de 2012. Sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União* 13 jun 2013.
19. Aronson JK. Adverse drug reactions: history, terminology, classification, causality, frequency, preventability. In: TALBOT, J. & ARONSON; J.K. Stephens'. *Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice*. 6 ed.UK: Wiley- Blackwell, 2012.
20. Notterman DA. Farmacoterapia pediátrica. In: Chernow B. *Farmacologia em terapia intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter, 96-120, 1993.
21. Franceschi A, Tuccori M, Bocci G, Vannozzi F, Di Paolo A, Barbara C, Lastella M et al. Drug therapeutic failures in emergency department patients. A university hospital experience. *Pharmacol Res* 2003;49(1):85-91.
22. Mey A, Chaves GC, Ribeiro I, Mechali D, Abdalla M, Abi-Saab M et al. *Guia de Compras do Benznidazol: uma contribuição para o acesso sustentável*. Rio de Janeiro: DNDi; 2011.

23. Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas. Plataforma de Investigación Clínica em enfermedad de Chagas [acesso em 1 jul 2014]. Disponível em: <http://www.dndial.org/images/stories/pdf/NewsletterChagasPortuguesV2.pdf>
24. Scott S, Thompson J. Adverse drug reactions. *Pharmacology. Anaesthesia and intensive care medicine* 2011;12(7):319-323.
25. Reis AMM. In: Capucho HC, Carvalho FD, Cassiani SHB. *Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente*. São Caetano do Sul: Yendis Editora; 2011.
26. Varallo FR. *Internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital de ensino [dissertação]*. Araraquara: Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho”; 2010.
27. Magalhães SMS, Carvalho WS. *Reações Adversas a Medicamentos*. In: Gomes MJVM, Reis AMM. *Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2006.
28. Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine* 2006;73:629-632.
29. Costa MJBE. *Caracterização de reacções adversas a medicamentos notificadas à Unidade de Farmacovigilância do Norte pelo Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar de São João do Porto [dissertação]*. Porto: Universidade do Porto; 2012.
30. Micromedex [Internet]. Versão 2.0. Greenwood Village (CO): Thomson Micromedex. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez16.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>

31. Pereira ST, Batista PN, Gomes KKL, Freitas RM, Nunes LCC. Avaliação das notificações de eventos adversos a medicamentos de um hospital de Picos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2010;4(2):182-187.
32. Carlini ELA, Nappo SA. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(4):200-5.
33. Camargo AL. Reações adversas a medicamentos: uma coorte em hospital universitário [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
34. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2008;31(1):21-37.
35. Hutchinson TA, Lane DA. Assessing methods for causality assessment of suspected adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 1989;42(1):5-16.

## ANEXOS

### - INSTRUÇÕES DA REVISTA CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA PARA AUTORES

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico, que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração. (leia mais: O Resumo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, por isto deve conter as informações essenciais do artigo. Nos CSP a extensão do Resumo é restrita a 1.100 caracteres (incluindo espaços), o que torna a sua elaboração um desafio. O Resumo é escrito depois do artigo pronto, mas não é corte e cola de frases soltas. É um sumário do que tem de mais importante, e deve atrair o leitor para o artigo completo. Frequentemente é a única parte do artigo que é lida. CSP não adota resumo estruturado, pois é grande a variedade de tipos de artigos recebidos. Em geral, o Resumo deve conter o objetivo, o método, os principais resultados e conclusão. Na conclusão evite jargões do tipo "mais pesquisas são necessárias sobre o tema", "os resultados devem ser considerados com cautela" ou "os resultados deste estudo podem ser úteis para a elaboração de estratégias de prevenção". No final do Resumo descreva em uma frase sua conclusão sobre em que termos seus resultados ajudaram a responder aos objetivos do estudo. Procure indicar a contribuição dos resultados desse estudo para o conhecimento acerca do tema pesquisado.).

#### 1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTESE SEÇÕES:

1.1 - Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois modelos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa;

1.2 - Revisão: Revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. (leia mais);

1.3 - Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada, podendo ter até 6000 palavras (leia mais);

1.4 - Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

1.5 - Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva, que é acompanhado por comentários críticos assinados por autores a convite das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.6 - Seção temática: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras;

1.7 - Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 1.600 palavras);

1.8 - Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações); artigos sobre instrumentos de aferição epidemiológicos devem ser submetidos para esta Seção, obedecendo preferencialmente as regras de Comunicação Breve (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

1.9 - Resenhas: resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras);

2.0 - Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras).

## 2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

2.1 - CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 - Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.3 - Notas de rodapé e anexos não serão aceitos.

2.4 - A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

## 3. PUBLICAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 - Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 - Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.

3.3- As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)
- ClinicalTrials.gov
- International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)
- Netherlands Trial Register (NTR)
- UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

### - FONTES DE FINANCIAMENTO

4.1 - Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 - Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).



4.3 - No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

#### - CONFLITO DE INTERESSES

5.1 - Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

#### - COLABORADORES

6.1 - Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 - Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

#### - AGRADECIMENTOS

7.1 - Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

#### - REFERÊNCIAS

8.1 - As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva <sup>1</sup>). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos ( Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos ).

8.2 - Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 - No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (p.ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

#### - NOMENCLATURA

9.1 - Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

#### - ÉTICA EM PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS

10.1 - A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2 - Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

10.3 - Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

10.4 - Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

10.5 - O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

#### - PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

11.1 - Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>.

11.2 - Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

11.3 - Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS . Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha? Clique aqui”.

11.4 - Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

#### - ENVIO DO ARTIGO

12.1 - A submissão online é feita na área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>. O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o link "Submeta um novo artigo".

12.2 - A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 - Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 - O título completo (nos idiomas Português, Inglês e Espanhol) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

12.5 - O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 - As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde BVS .

12.7 - Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo em Português, Inglês e Espanhol. Cada resumo pode ter no máximo 1.100 caracteres com espaço.

12.8 - Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 - Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente

será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 - Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 - O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

12.12 - O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 - O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 - Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.

12.15 - Ilustrações. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 - Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse esse limite e também com os custos adicionais para publicação de figuras em cores.

12.17 - Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 - Tabelas. As tabelas podem ter até 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.19 - Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de Satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 - Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 - Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 - As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura.

12.23 - Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 - As figuras devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.25 - Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 - Formato vetorial. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 - Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.

12.28 - Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a secretaria editorial de CSP por meio do e-mail: [csp-artigos@ensp.fiocruz.br](mailto:csp-artigos@ensp.fiocruz.br).

## **- REGRAS PARA O MODELO DE ARTIGO ADOTADO NESTE TRABALHO**

MODELO ADOTADO: Artigos quantitativos

REGRAS:

Resumo

Um resumo deve conter fundamentalmente os objetivos do estudo, uma descrição básica dos métodos empregados, os principais resultados e uma conclusão.

A não ser quando estritamente necessário, evite usar o espaço do resumo para apresentar informações genéricas sobre o estado-da-arte do conhecimento sobre o tema de estudo, estas devem estar inseridas na seção de Introdução do artigo.

Na descrição dos métodos, apresente o desenho de estudo e priorize a descrição de aspectos relacionados à população de estudo, informações básicas sobre aferição das variáveis de interesse central (questionários e instrumentos de aferição utilizados) e técnicas de análise empregadas.

A descrição dos resultados principais deve ser priorizada na elaboração do Resumo. Inclua os principais resultados quantitativos, com intervalos de confiança, mas seja seletivo, apresente apenas aqueles resultados essenciais relacionados diretamente ao objetivo principal do estudo.

Na conclusão evite jargões do tipo "mais pesquisas são necessárias sobre o tema", "os resultados devem ser considerados com cautela" ou "os resultados deste estudo podem ser úteis para a elaboração de estratégias de prevenção". No final do Resumo descreva em uma frase sua conclusão sobre em que termos seus resultados ajudaram a responder aos objetivos do estudo. Procure indicar a contribuição dos resultados desse estudo para o conhecimento acerca do tema pesquisado.

## Introdução

Na Introdução do artigo o autor deve, de forma clara e concisa, indicar o estado do conhecimento científico sobre o tema em estudo e quais as lacunas ainda existentes que justificam a realização desta investigação. Ou seja, descreva o que já se sabe sobre o assunto e por que essa investigação se justifica. É na Introdução que a pergunta de investigação deve ser claramente enunciada. É com base nessa pergunta que também se explicita o modelo teórico.

Para fundamentar suas afirmações é preciso escolher referências a serem citadas. Essas referências devem ser artigos originais ou revisões que investigaram diretamente o problema em questão. Evite fundamentar suas afirmações citando artigos que não investigaram diretamente o problema, mas que fazem referência a estudos que investigaram o tema empiricamente. Nesse caso, o artigo original que investigou diretamente o problema é que deve ser citado. O artigo não ficará melhor ou mais bem fundamentado com a inclusão de um número grande de referências. O número de referências deve ser apenas o suficiente para que o leitor conclua que são sólidas as bases teóricas que justificam a realização da investigação. Se for necessário apresentar

dados sobre o problema em estudo, escolha aqueles mais atuais, de preferência obtidos diretamente de fontes oficiais. Evite utilizar dados de estudos de caráter local, principalmente quando pretende-se apresentar informações sobre a magnitude do problema. Dê preferência a indicadores relativos (por exemplo, prevalências ou taxas de incidência) em detrimento de dados absolutos. Não é o tamanho da Introdução que garante a sua adequação. Por sinal, uma seção de Introdução muito longa provavelmente inclui informações pouco relevantes para a compreensão do estado do conhecimento específico sobre o tema. Uma Introdução não deve rever todos os aspectos referentes ao tema em estudo, mas apenas os aspectos específicos que motivaram a realização da investigação. Da mesma forma, não há necessidade de apresentar todas as lacunas do conhecimento sobre o tema, mas apenas aquelas que você pretende abordar por meio de sua investigação.

Ao final da seção de Introdução apresente de forma sucinta e direta os objetivos da investigação. Sempre que possível utilize verbos no infinitivo, por exemplo, "descrever a prevalência", "avaliar a associação", "determinar o impacto".

## Métodos

A seção de Métodos deve descrever o que foi planejado e o que foi realizado com detalhes suficientes para permitir que os leitores compreendam os aspectos essenciais do estudo, para julgarem se os métodos foram adequados para fornecer respostas válidas e confiáveis e para avaliarem se eventuais desvios do plano original podem ter afetado a validade do estudo. Inicie essa seção apresentando em detalhe os principais aspectos e características do desenho de estudo empregado. Por exemplo, se é um estudo de coorte, indique como esta coorte foi concebida e recrutada, características do grupo de pessoas que formam esta coorte, tempo de seguimento e status de exposição. Se o pesquisador realizar um estudo caso-controle, deve descrever a fonte de onde foram selecionados casos e controles, assim como as definições utilizadas para caracterizar indivíduos como casos ou controles. Em um estudo seccional, indique a população de onde a amostra foi obtida e o momento de realização do inquérito. Evite caracterizar o desenho de estudo utilizando apenas os termos "prospectivo" ou "retrospectivo", pois não são suficientes para se obter uma definição acurada do desenho de estudo empregado. No início dessa seção indique também se a investigação em questão é derivada de um estudo mais abrangente. Nesse caso, descreva sucintamente as características do estudo e, se existir, faça referência a uma publicação anterior na qual é possível encontrar maiores detalhes

sobre o estudo. Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e coleta de dados. Esses são dados importantes para o leitor avaliar aspectos referentes à generalização dos resultados da investigação. Sugere-se indicar todas as datas relevantes, não apenas o tempo de seguimento. Por exemplo, podem existir datas diferentes para a determinação da exposição, a ocorrência do desfecho, início e fim do recrutamento, e começo e término do seguimento.

Descreva com detalhes aspectos referentes aos participantes do estudo. Em estudos de coorte apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Especifique também os procedimentos utilizados para o seguimento, se foram os mesmos para todos os participantes e quão completa foi a aferição das variáveis. Se for um estudo de coorte pareado, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Em estudos caso-controle apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os critérios utilizados para identificar, selecionar e definir casos e controles. Indique os motivos para a seleção desses tipos de casos e controles. Se for um estudo caso-controle pareado, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso. Em estudos seccionais, apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Defina de forma clara e objetiva todas as variáveis avaliadas no estudo: desfechos, exposições, potencial confundidores e modificadores de efeito. Deixe clara a relação entre modelo teórico e definição das variáveis. Sempre que necessário, apresente os critérios diagnósticos. Para cada variável, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos de aferição (mensuração) utilizados. Quando existir mais de um grupo de comparação, descreva se os métodos de aferição foram utilizados igualmente para ambos. Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vieses. Nesse momento deve-se descrever se os autores implementaram algum tipo de controle de qualidade na coleta de dados, e se avaliaram variabilidade das mensurações obtidas por diferentes entrevistadores/aferidores. Explique com detalhes como o tamanho amostral foi determinado. Se a investigação em questão utiliza dados de um estudo maior, concebido para investigar outras questões, é necessário avaliar a adequação do tamanho da amostra efetivo para avaliar a questão em foco mediante, por exemplo, o cálculo do seu poder estatístico.



Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Indique se algum tipo de transformação (por exemplo, logarítmica) foi utilizada e por quê. Quando aplicável, descreva os critérios e motivos utilizados para categorizá-las.

Descreva todos os métodos estatísticos empregados, inclusive aqueles usados para controle de confundimento. Descreva minuciosamente as estratégias utilizadas no processo de seleção de variáveis para análise multivariada. Descreva os métodos usados para análise de subgrupos e interações. Se interações foram avaliadas, optou-se por avaliá-las na escala aditiva ou multiplicativa? Por quê? Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data"). Em estudos de coorte indique se houve perdas de seguimento, sua magnitude e como o problema foi abordado. Algum tipo de imputação de dados foi realizado? Em estudos caso-controlé pareados informe como o pareamento foi considerado nas análises. Em estudos seccionais, se indicado, descreva como a estratégia de amostragem foi considerada nas análises. Descreva se foi realizado algum tipo de análise de sensibilidade e os procedimentos utilizados.

## Resultados

A seção de Resultados deve ser um relato factual do que foi encontrado, devendo estar livre de interpretações e ideias que refletem as opiniões e pontos de vista dos autores. Nessa seção deve-se apresentar aspectos relacionados ao recrutamento dos participantes, uma descrição da população do estudo e os principais resultados das análises realizadas. Inicie descrevendo o número de participantes em cada etapa do estudo (exemplo: número de participantes potencialmente elegíveis, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados). A seguir descreva os motivos para as perdas em cada etapa. Apresente essas informações separadamente para os diferentes grupos de comparação. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama mostrando o fluxo dos participantes nas diferentes etapas do estudo. Descreva as características sociodemográficas e clínicas dos participantes e informações sobre exposições e potenciais variáveis confundidoras. Nessas tabelas descritivas não é necessário apresentar resultados de testes estatísticos ou valores de p. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Se necessário, use uma tabela para apresentar esses dados. Em estudos de coorte apresente os tempos total e médio (ou mediano) de seguimento. Também pode-se apresentar os tempos mínimo e máximo, ou os percentis da distribuição. Deve-se especificar o total de pessoas-anos de seguimento. Essas informações devem ser apresentadas separadamente para as

diferentes categorias de exposição. Em relação ao desfecho, apresente o número de eventos observados, assim como medidas de frequência com os respectivos intervalos de confiança (por exemplo, taxas de incidência ou incidências acumuladas em estudos de coorte ou prevalências em estudos seccionais). Em estudos caso-controle, apresente a distribuição de casos e controles em cada categoria de exposição (números absolutos e proporções). No que tange aos resultados principais da investigação, apresente estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, com os seus respectivos intervalos de confiança. Quando estimativas ajustadas forem apresentadas, indique quais variáveis foram selecionadas para ajuste e quais critérios utilizou para selecioná-las. Nas situações em que se procedeu a categorização de variáveis contínuas, informe os pontos de corte utilizados e os limites dos intervalos correspondentes a cada categoria. Também pode ser útil apresentar a média ou mediana de cada categoria. Quando possível, considere apresentar tanto estimativas de risco relativo como diferenças de risco, sempre acompanhadas de seus respectivos intervalos de confiança. Descreva outras análises que tenham sido realizadas (por exemplo, análises de subgrupos, avaliação de interação, análise de sensibilidade). Dê preferência a intervalos de confiança em vez de valores de  $p$ . De qualquer forma, se valores de  $p$  forem apresentados (por exemplo, para avaliar tendências), apresente os valores observados (por exemplo,  $p = 0,031$  e não apenas uma indicação se o valor está acima ou abaixo do ponto crítico utilizado (exemplo,  $>$  ou  $<$  que  $0,05$ ). Lembre-se que valores de  $p$  serão sempre acima de zero, portanto, por mais baixo que ele seja, não apresente-o como zero ( $p = 0,000$ ) e sim como menos do que um certo valor ( $p < 0,001$ ). Evite o uso excessivo de casas decimais.

## Discussão

A seção de Discussão deve abordar as questões principais referentes à validade do estudo e o significado do estudo em termos de como seus resultados contribuem para uma melhor compreensão do problema em questão. Inicie sintetizando os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo. Não deve-se reproduzir os dados já apresentados na seção de Resultados, apenas ajudar o leitor a recordar os principais resultados e como eles se relacionam com os objetivos da investigação. Discuta as limitações do estudo, particularmente as fontes potenciais de viés ou imprecisão, discutindo a direção e magnitude destes potenciais vieses. Apresente argumentos que

auxiliem o leitor a julgar até que pontos esses potenciais vieses podem ou não afetar a credibilidade dos resultados do estudo. O núcleo da seção de Discussão é a interpretação dos resultados do estudo. Interprete cautelosamente os resultados, considerando os objetivos, as limitações, a realização de análises múltiplas e de subgrupos, e as evidências científicas disponíveis. Nesse momento, deve-se confrontar os resultados do estudo com o modelo teórico descrito e com outros estudos similares, indicando como os resultados do estudo afetam o nível de evidência disponível atualmente.