

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCIANE OTAVIANO DE LIMA

**FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL: PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES NO  
ÂMBITO DA FITOTERAPIA**



CURITIBA

2013

LUCIANE OTAVIANO DE LIMA

**FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL: PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES NO  
ÂMBITO DA FITOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliane Carneiro Gomes

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Milene Zanoni da Silva Vosgerau

CURITIBA

2013

Lima, Luciane Otaviano de  
Farmacovigilância no Brasil: panorama das notificações no âmbito da  
fitoterapia / Luciane Otaviano de Lima – Curitiba, 2013.  
117 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientadora: Professora Dra. Eliane Carneiro Gomes  
Co-orientadora: Professora Dra. Milene Zanoni da Silva Vosgerau  
Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do  
Paraná, 2013.

Inclui bibliografia

1. Farmacovigilância. 2. Fitoterapia. 3. Espécies vegetais.  
4. Notificações. I. Gomes, Eliane Carneiro. II. Vosgerau, Milene  
Zanoni da Silva. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.32

# TERMO DE APROVAÇÃO

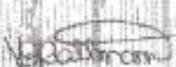
**LUCIANE OTAVIANO DE LIMA**

**Título: "FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL: PANORAMA DAS NOTIFICAÇÕES NO ÂMBITO DA FITOTERAPIA"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos.

  
Profª. Drª. Eliane Carneiro Gomes  
Orientadora

  
Profª. Drª. Milene Zanoni da Silva Vosgerau  
Co-orientadora

  
Profª. Drª. Yanna Dantas Rattmann  
Universidade Federal do Paraná

  
Profª. Drª. Evelise Fernandes Pietrovski  
Faculdades Santa Cruz

Curitiba, 19 de dezembro de 2013.

## DEDICATÓRIA

Ao meu amado pai Edson, pelo exemplo de homem, de vida, de força. Pelo colo que me acolhe, pela sinceridade e franqueza que me energizam. Por ser o meu herói...

À minha querida mãe Maria Luiza, pelo carinho e pelo amor a mim dedicados, por ser, mesmo de longe, a minha companheira de todas as horas. Por ter sido minha professora de todos os momentos, e o ombro amigo que tive sempre que precisei...

À minha adorável irmã Caroline, simplesmente por sua existência ter sido um presente em minha vida. Por seu jeito, seu sorriso e seu amor, por ser minha boneca amada...

Aos meus queridos avós pelo carinho, pelas orações e cuidado...

Ao Eduardo, meu amor, por ser mais que um companheiro, um amigo, um parceiro. Por ser especial como ele é e por me fazer feliz...

## AGRADECIMENTOS

À **Deus**, em primeiro lugar, por ter me iluminado em todos os momentos, guiado-me nas turbulências, dado-me força nas batalhas, perseverança no dia a dia, alegria no coração, discernimento, destreza nas mãos e nos pensamentos.

Aos **meus pais Edson e Maria Luiza e minha irmã Caroline**, minha fortaleza. Pelo apoio incondicional, por terem suportado a distância que se prolongava pela necessidade do estudo; pelo amor, carinho, dedicação e afeto sem os quais eu não teria conseguido chegar aonde cheguei, galgar novos caminhos e lutar sempre pelo que almejei. Agradeço por todas as oportunidades de estudo a mim oferecidas, pelo colo, pelo abraço, por todas as horas ao telefone matando a saudade, e por todo o esforço que fizeram para me proporcionar sempre o melhor que puderam. Sem vocês nada haveria em mim!

Ao **Eduardo Vinícius Bassi Murro**, pela compreensão de todas as horas que dediquei aos meus estudos, pelo apoio e dedicação com que sempre atendeu meus pedidos de socorro, pelo carinho e afeto que aconchegou meu coração nas horas difíceis. Pelo amor, companhia, amizade e palavras sinceras que me motivaram.

À **Ednamar, Luiz Carlos e Lucas**, pelo acolhimento, preocupação e “ombro amigo”, por terem escutado todas as minhas lamentações e todas as euforias, pela amizade e pelo carinho, por todo o apoio.

À minha orientadora **Dr<sup>a</sup> Eliane Carneiro Gomes**, pela motivação, orientação, paciência na construção de um conhecimento, pelos ensinamentos e parceria, disposição e prontidão.

À minha co-orientadora **Dr<sup>a</sup> Milene Zanoni da Silva Vosgerau**, pelo apoio, serenidade e objetividade com que tratava os assuntos, pelo otimismo e alegria nos olhos que me motivaram a continuar sempre. Pelas palavras certas nas melhores horas.

À **Mayara**, discente do curso de Farmácia da UFPR, pela ajuda e contribuição.

À **Secretaria Estadual de Saúde do Paraná**, em especial a **2<sup>a</sup> Regional de Saúde**, pelo apoio e liberação para a realização do Mestrado, pela compreensão das horas necessárias de dedicação ao curso, pela amizade e parceria. Em especial àqueles que dedicaram alguns minutos de seu tempo a me escutar, ajudar ou simplesmente oferecer uma palavra amiga.

À **minha família**, pela união, alegria, brincadeiras, abraços, pelo carinho e apoio, que mesmo longe me motivaram.

Aos **meus amigos**, que de perto ou de longe me animaram, apoiaram e sempre me incentivaram, me fazendo rir de tristeza e chorar de alegria.

A **todas as pessoas** que de alguma maneira contribuíram na realização desse trabalho e que aqui não foram citadas nominalmente. Obrigada por todos e por tudo.

## **EPÍGRAFE**

**“O Senhor é quem vai adiante de ti; Ele  
será contigo, não te deixará, nem te  
desampará; não temas, nem te  
atemorizes.”**

**Deuteronômio 31:8”**

## RESUMO

A crescente utilização de plantas medicinais por parte da população, bem como a crença por parte dos usuários de que esta terapia é “isenta de efeitos indesejáveis”, desperta a atenção para os cuidados e a vigilância dessa prática. A farmacovigilância é a ciência responsável pelo monitoramento dos medicamentos disponíveis no mercado, e se propõe a identificar, avaliar, compreender e prevenir eventos não desejáveis relacionados com estes produtos, portanto faz-se essencial na prática diária de toda a cadeia envolvida com o uso dos mesmos. Considerando a importância e a necessidade de implementação da prática da farmacovigilância, bem como o fato de as plantas medicinais se constituírem um elo frágil dentro do contexto terapêutico, tanto pela regulamentação ainda em construção como pelo uso indiscriminado por sua taxação de inocuidade, o presente trabalho teve por objetivo traçar um panorama da farmacovigilância a partir das notificações de produtos a base de espécies vegetais notificados como medicamento no Sistema Nacional de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) de 2008 a 2012, no Brasil. Os dados foram obtidos do Sistema NOTIVISA e analisados no programa Epiinfo versão para Windows 3.5.4. Foram analisadas 50.824 notificações referentes a medicamentos no período de 2008 a 2012. Do total de notificações, 399 foram selecionadas para as análises mais aprofundadas, uma vez que se referiam a produtos a base de espécies vegetais. Dessas, 389 tratavam de queixas técnicas e dez de eventos adversos. Dentre as queixas técnicas analisadas, 48,6% corresponderam a notificações de “empresas sem Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE)/produto com suspeita de estar sem registro”. Foram detectadas 143 espécies vegetais diferentes, dentre as quais o *Ginkgo biloba* (ginkgo) e a *Aescullus hippocastanum* (castanha da Índia) ocuparam destaque em número de citações. Dentre todos os campos das notificações analisados foi verificado que aproximadamente 50% dos mesmos não estavam preenchidos, o que fragiliza o processo da farmacovigilância e se torna um indicador de má qualidade das notificações. Este estudo mostrou que as taxas de notificação relacionadas a produtos baseados em espécies vegetais notificados como medicamentos ainda são muito reduzidas se comparadas com as dos demais medicamentos, evidenciando uma necessidade de capacitação na área, tanto para a população como para os profissionais de saúde.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Fitoterapia; Espécies vegetais; Notificações.

## ABSTRACT

The increasing use of medicinal plants by the population, as well as the belief by users that this therapy is "free of undesirable effects," calls attention to the care and supervision of this practice. Pharmacovigilance is the science responsible for the monitoring of medicines available in the market, and has the objective to identify, assess, understand and prevent undesirable events related to these products, therefore it is essential in the daily practice of the entire chain involved with the use of thereof. Considering the importance and necessity of implementing the practice of pharmacovigilance, as well as the fact that medicinal plant constitute a weak link in the therapeutic context, because of the regulation under construction and the indiscriminate use by your taxing of safety, this study has intended to give an overview of pharmacovigilance notifications from products based on plants species reported as medicinal in the National System of Health Surveillance Notifications (NOTIVISA) from 2008 to 2012 in Brazil. Data were obtained from NOTIVISA System and analyzed in Epilnfo software, version 3.5.4 for Windows. It were analyzed 50,824 notifications by medications in the period 2008 to 2012. Of all notifications, 399 were selected for further analysis, since they were related to products based on plant species. These, 389 were about techniques complaints and ten complaints of adverse events. Among the techniques complaints analyzed, 48.6% were reports of "companies without Company Operation Authorization (AFE)/product suspect of being unregistered". It was cited 143 different plant species, among which *Ginkgo biloba* ginkgo) and *Aescullus hipocastanum* (chestnut india) occupied the first places in the number of citations. Among all fields of reports analyzed it was found that approximately 50% of them were not fulfilled, which weakens the process of pharmacovigilance and becomes an indicator of poor quality of the reports. This study showed that reporting taxes related to the products based on plant species reported as drug are still very low compared with those of other drugs, indicating a need for training in the area, both for the population and health professionals.

Keywords: Pharmacovigilance; Phytotherapy; Plant species; Notifications.

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - NOTIFICADORES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS (2008 a 2011).....	39
GRÁFICO 2 - FREQUÊNCIA ABSOLUTA DE NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS E QUEIXAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS. BRASIL, 2008-2012.....	52
GRÁFICO 3 - PROPORÇÃO DE NOTIFICAÇÕES DE MEDICAMENTOS POR REGIÃO. BRASIL, 2008-2012 .....	55
GRÁFICO 4 - PROPORÇÃO DE NOTIFICAÇÕES DE ESPÉCIES VEGETAIS POR REGIÃO. BRASIL, 2008-2012 .....	56
GRÁFICO 5 - TAXA DE PREVALÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS/1.000.000 HABITANTES. BRASIL, 2008-2012.....	57
GRÁFICO 6 - FREQUÊNCIA RELATIVA DO NÚMERO DE ESPÉCIES VEGETAIS POR NOTIFICAÇÃO. BRASIL, 2008-2012 .....	88

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - FLUXOGRAMA PARA ANÁLISE DAS NOTIFICAÇÕES .....	44
QUADRO 2 - SISTEMATIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS EM RELAÇÃO ÀS NOTIFICAÇÕES DE MEDICAMENTOS, ENTRE ELES, AS DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS. BRASIL, 2008-2012 .....	51
QUADRO 3 - EVENTOS ADVERSOS A PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS DESCRITOS NO NOTIVISA. BRASIL, 2008-2012.....	72
QUADRO 4 - EVENTOS ADVERSOS COMUNS A ESPÉCIES VEGETAIS.....	74

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - COMPARAÇÃO ENTRE A PROPORÇÃO DE NOTIFICAÇÕES REFERENTES A PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS E NOTIFICAÇÕES DE OUTRAS CATEGORIAS DE MEDICAMENTOS. BRASIL, 2008-2012 .....	53
TABELA 2 - TAXA DE PREVALÊNCIA ANUAL DE NOTIFICAÇÕES DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS / 1.000.000 HABITANTES. BRASIL, 2008-2012 .....	58
TABELA 3 - COMPARAÇÃO DOS TIPOS DE NOTIFICAÇÃO A MEDICAMENTOS NO NOTIVISA. BRASIL, 2008-2012 .....	59
TABELA 4 - PREVALÊNCIA DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS EVENTOS ADVERSOS E QUEIXAS TÉCNICAS E FATORES ASSOCIADOS AO TIPO DE NOTIFICAÇÃO DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS NO BRASIL, 2008-2012 .....	60
TABELA 5 - MOTIVOS NOTIFICADOS DE QUEIXAS TÉCNICAS PARA PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS, 2008-2012 .....	63
TABELA 6 - FATORES ASSOCIADOS A NOTIFICAÇÕES DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS COM SUSPEITA DE ESTAR SEM REGISTRO OU EMPRESA SEM AFE, BRASIL, 2008-2012 .....	65
TABELA 7 - VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS EVENTOS ADVERSOS AOS PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS DESCRITOS NO NOTIVISA. BRASIL, 2008-2012.....	77
TABELA 8 - PERFIL DOS NOTIFICADORES DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS NOTIFICADOS COMO MEDICAMENTO NO NOTIVISA. BRASIL, 2008-2012.....	82
TABELA 9 - PREVALÊNCIA DAS ESPÉCIES VEGETAIS E RESPECTIVAS CITAÇÕES NAS NOTIFICAÇÕES DE QT E EA., 2008-2012.....	86
TABELA 10 - RESUMO DAS NOTIFICAÇÕES DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS QUE POSSUÍAM SUBSTÂNCIAS NÃO VEGETAIS ADICIONADAS NA FORMULAÇÃO, 2008- 2012.....	90
TABELA 11 - PREVALÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES INCOMPLETAS DE QT E EA DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS, 2008-2012 .....	93

## LISTA DE SIGLAS

Anvisa	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AFE	- Autorização de Funcionamento de Empresa
BPF	- Boas Práticas de Fabricação
BPPC	- Boas Práticas de Pesquisa Clínica
CEME	- Central de Medicamentos
CFF	- Conselho Federal de Farmácia
CNS	- Conselho Nacional de Saúde
DF	- Distrito Federal
EA	- Evento Adverso
GFARM	- Gerência de Farmacovigilância
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IN	- Instrução Normativa
ISPE	- Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia
ISOP	- Sociedade Internacional de Farmacovigilância
MS	- Ministério da Saúde
NOTIVISA	- Sistema Nacional de Notificação em Vigilância Sanitária
NUVIG	- Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PNPIC	- Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
QT	- Queixa Técnica
RAM	- Reação Adversa a Medicamento
RENAME	- Relação Nacional de Medicamentos
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
SNVS	- Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	- Sistema Único de Saúde
UMC	- Uppsala Monitoring Centre

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
3.1 Fitoterapia .....	20
3.1.1 As subdivisões da Fitoterapia .....	22
3.1.2 Fitoterapia no Sistema Único de Saúde .....	24
3.2 Vigilância Sanitária e suas implicações .....	30
3.3 Farmacovigilância .....	31
3.3.1 Farmacovigilância: eventos adversos e queixas técnicas .....	34
3.3.2 Histórico da Farmacovigilância.....	36
3.3.2.1 Rede Sentinela .....	38
3.3.3 NOTIVISA .....	40
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>42</b>
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	42
4.1.1 Coleta de Dados.....	42
4.1.1.1 Passo a passo para a busca das notificações de interesse.....	43
4.1.1.2 Categorização dos dados .....	45
4.1.2 Critérios de Inclusão.....	48
4.1.3 Critério de Exclusão .....	48
4.2 TABULAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS .....	49
4.3 ASPECTOS ÉTICOS .....	49
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>50</b>
5.1 PERFIL GERAL DA FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL .....	52
5.2 ANÁLISE DE NOTIFICAÇÕES POR REGIÃO .....	54
5.3 TIPOS DE NOTIFICAÇÃO.....	59
5.3.1 Fatores Associados ao Tipo de Notificação .....	60
5.3.2 Queixas Técnicas.....	62
5.3.3 Motivos de Queixas Técnicas Referentes à Legalidade do Produto .....	64
5.3.3.1 Empresa sem AFE/produto com suspeita de estar sem registro .....	64
5.3.3.2 Comércio irregular/propaganda irregular .....	67
5.3.3.3 Rótulo irregular .....	68
5.3.3.4 Demais práticas ilegais identificadas .....	69
5.3.4 Desvio de qualidade do produto.....	70
5.3.5 Alimento com indicação terapêutica.....	70
5.3.6 Eventos Adversos .....	72
5.4 PERFIL DOS NOTIFICADORES DE EVENTOS ADVERSOS E QUEIXAS TÉCNICAS DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS NOTIFICADOS COMO MEDICAMENTO .....	81
5.5 ESPÉCIES VEGETAIS NOTIFICADAS .....	85
5.5.1 Produtos com Outras Substâncias Adicionadas .....	89
5.6 PREVALÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES INCOMPLETAS: INDICADOR DE MÁ QUALIDADE DAS NOTIFICAÇÕES .....	91
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>99</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>102</b>

<b>APÊNDICES .....</b>	<b>112</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>114</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A fitoterapia tem sido alvo da atenção dos usuários, autoridades e profissionais de saúde nos últimos anos (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; ROSA; CÂMARA; BÉRIA, 2011). Segundo dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que aproximadamente 25% dos medicamentos atualmente disponíveis no mercado são derivados de princípios ativos vegetais, seja direta ou indiretamente (OMS, 2011). Em um panorama mundial, a movimentação desse mercado é em torno de US\$ 44 bilhões, e no Brasil, o segmento gira entre US\$ 350 e US\$ 550 milhões (BRASIL, 2012a).

De acordo com a legislação brasileira, a fitoterapia é definida como qualquer terapêutica baseada no uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas sem utilizar substâncias ativas isoladas (BRASIL, 2006a). Medicamento fitoterápico por sua vez é aquele obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais, caracterizado pelo conhecimento da eficácia e segurança de seu uso, além da reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Assim como todos os medicamentos, devem oferecer garantia de qualidade, ter efeitos terapêuticos comprovados, composição padronizada e segurança de uso para a população (BRASIL, 2010a).

Apesar da expansão do mercado, muitos dos fitoterápicos utilizados ainda não apresentam seu perfil tóxico, formas de uso, dosagens e atividades bem conhecidos (VEIGA JUNIOR; MELLO, 2008). Segundo Balbino e Dias (2010), poucos são os incentivos no Brasil para as pesquisas em avaliação de segurança desses produtos, assim como é grande a dificuldade em se estabelecer a identificação de reações adversas relacionadas ao uso dos mesmos, uma vez que raramente propõe-se correlação direta entre o uso desses produtos, considerados naturais, e o desenvolvimento de algum sintoma.

O setor regulatório, as indústrias fabricantes e os usuários finais não têm conhecimento integral dos problemas relacionados ao uso de produtos derivados de espécies vegetais. Conforme já proposto por Silveira, Bandeira e Arrais (2008) o *status* de “natural” conferido aos fitoterápicos e sua relação com a inocuidade do produto é algo intrínseco aos usuários e profissionais de saúde e difícil de ser

rompido, uma vez que a ocorrência de problemas relacionados à fitoterapia dificilmente chega a ser divulgada à população.

A preocupação em relação à ocorrência e ao conhecimento dos eventos adversos (EAs) e queixas técnicas (QTs) relacionadas à fitoterapia aumenta consideravelmente frente ao avanço do setor farmacêutico. Deve-se considerar que maiores possibilidades de ocorrências de eventos adversos podem decorrer do aumento da disponibilização de novas drogas no mercado e devido a limitações dos ensaios clínicos controlados (FREITAS; ROMANO-LIEBER, 2007). A facilidade de acesso a terapias tradicionais, as associações medicamentosas, a falsificação, venda ilegal de medicamentos e o uso indiscriminado dos produtos disponíveis tem contribuído para o surgimento de dúvidas em relação à segurança dos produtos comercializados (OMS, 2002).

O monitoramento dos produtos sujeitos à vigilância sanitária já disponíveis ao mercado é essencial para se avaliar a manutenção da qualidade e segurança dos mesmos. Em relação aos medicamentos, de acordo com Ivama (2005), esse monitoramento se dá com a prática da Farmacovigilância, que se caracteriza como uma interface entre a prática clínica e a regulação de medicamentos, sendo uma importante ferramenta na busca da melhoria da qualidade do arsenal terapêutico e promoção de seu uso racional. Esse processo permite essencialmente a detecção precoce de problemas, identificação e dimensionamento de fatores de risco, fato que pode contribuir, em instância maior, para evitar a ocorrência de danos ao consumidor. Segundo a Organização Mundial de Saúde a Farmacovigilância é definida como a “ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos” (OMS, 2002, p.07).

A farmacovigilância conta com notificações de eventos adversos e queixas técnicas. Os **eventos adversos**, de acordo com a OMS, são definidos como “qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento.” (OMS, 2002, p. 41). As **queixas técnicas**, por sua vez, podem ser suspeitas de alteração ou irregularidade de um produto/empresa referente a aspectos técnicos ou legais, que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva (BRASIL, 2009a).

Apesar de definida sua obrigatoriedade aos profissionais de saúde, desde 1976, através da Lei 6.360 (BRASIL, 1976), e às indústrias produtoras de medicamentos para uso humano, com a Resolução nº04 de 2009 (BRASIL, 2009b), a prática da farmacovigilância ainda é pouco difundida entre a população e conseqüentemente pouco utilizada como meio informativo ao setor regulatório para a manutenção da garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos já disponibilizados ao mercado.

As notificações de eventos adversos e/ou queixas técnicas tornam-se essenciais frente ao avanço da fitoterapia, considerando ainda o crescimento do setor frente ao aumento da disponibilização desses medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS).

Apesar de seu uso desde os tempos remotos, os fitoterápicos passaram a apresentar notoriedade no quadro terapêutico nacional após a implantação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) do SUS (BRASIL, 2006a) e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006b), aprovada pelo Decreto nº5.813, de 22 de junho de 2006 (BRASIL, 2006c), quando os fitoterápicos foram oficialmente incorporados nas linhas terapêuticas do SUS.

O incentivo à implementação da prática da farmacovigilância torna-se então uma necessidade emergente para que se conheçam os efeitos indesejáveis do uso desses produtos, identifique e quantifique os fatores de risco (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008), e principalmente se divulgue as informações obtidas. Segundo Ribeiro-Vaz et al. (2011, p.131), a caracterização da importância dessa prática permite “combater a tendência de sub-notificação aumentando a quantidade e a relevância da informação de segurança dos medicamentos disponibilizada à autoridade reguladora”.

Somente a partir de uma base de dados regularmente e corretamente alimentada é que se torna possível consolidar as informações para que iniciem as investigações necessárias, podendo assim gerar resultados e informações essenciais para o crescimento da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos disponibilizados.

A identificação das notificações de produtos a base de espécies vegetais notificados como medicamento é essencial para o conhecimento dos fatores associados e embasamento de ações futuras na área. Desta forma os usuários, os

gestores e os profissionais de saúde poderão contar com uma cadeia produtiva de fitoterápicos constituída por agentes conhecedores das ferramentas disponíveis para o monitoramento de seus produtos. Podendo esta pesquisa contribuir para o âmbito da saúde pública brasileira, principalmente no ramo da fitoterapia, a qual vem sendo implementada e fortalecida ao longo dos anos dentro do território nacional, tanto no âmbito do setor privado como por políticas e programas do Sistema Único de Saúde brasileiro.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Traçar um panorama da farmacovigilância no Brasil a partir das notificações de produtos a base de espécies vegetais notificados como medicamento no Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) de 2008 a 2012.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar as notificações de eventos adversos e de queixas técnicas referentes a produtos a base de espécies vegetais a partir das notificações de medicamentos do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, nas cinco regiões do Brasil e no Distrito Federal;

Comparar o número total e a distribuição do tipo de notificações de produtos a base de espécies vegetais e notificações das demais categorias de medicamentos no Brasil;

Estimar a taxa de prevalência de notificações de espécies vegetais no Brasil;

Identificar o perfil das queixas técnicas e eventos adversos dos produtos baseados em espécies vegetais a partir das variáveis relacionadas;

Identificar a prevalência das espécies vegetais identificadas nas QT e EA;

Identificar os fatores associados ao “tipo” de notificação dos produtos a base de espécies vegetais no Brasil;

Analisar os fatores associados a notificações de produtos a base de espécies vegetais com suspeita de estar sem registro ou empresa sem Autorização de Funcionamento (AFE) no Brasil;

Verificar a qualidade da notificação a partir da prevalência de notificações incompletas a fim de propor um indicador de má qualidade de notificação.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 FITOTERAPIA

O uso de espécies vegetais na terapia humana é uma das formas mais antigas de se tratar enfermidades e males que acometem a humanidade. Conforme Singh e Ernst (2013, p.227), Paracelso já afirmava que “A arte de curar vem da natureza e não do médico. Por isso o médico deve tomar a natureza como ponto de partida, mantendo sua mente aberta.” Com base nisso, nota-se que a arte de curar baseada no uso de plantas é relacionada aos primórdios da medicina que se permitiu acumular conhecimento e tradição de várias gerações, e constituiu a base para tratamento das mais diversas doenças por milhares de anos.

Corroborando a afirmação acima, Singh e Ernst (2013) descrevem aquela que é considerada uma das primeiras constatações do uso da fitoterapia. É relatado que em 1991, na Áustria, foi encontrado o corpo de Ötzi, um montanhista que havia vivido há cinco mil anos na região. Ao estudar seu corpo, foi verificado que trazia dois caroços de *Piptoporus betulinus*, fruto conhecido atualmente por conter ácido poliporênico que age como antibiótico. Esta informação tornou-se ainda mais relevante quando encontraram no corpo em estudo vestígios da presença do verme *Trichurus trichiura*, o qual é sabidamente hoje combatido com ácido poliporênico. Tal fato sugere que desde o passado remoto o homem já conhecia o poder curativo das plantas, a ponto de saber que de alguma forma o consumo dos frutos de bétula aliviavam as dores de estômago.

O conhecimento médico baseado nas plantas foi crescendo ao redor do mundo, onde cada povo desenvolvia seu campo de conhecimentos e tornava a fitoterapia cada vez mais um sistema poderoso de assistência, até que no século XVIII esta passou a ser incorporada no mundo das pesquisas, a fim de unir o conhecimento tradicional ao científico e aprimorar esta prática (SINGH; ERNST, 2013).

O uso consagrado de algumas plantas fez com que o uso da fitoterapia fosse por muito tempo baseada no conhecimento popular e tradicional, sem comprovações clínicas a respeito. No início do século XXI, porém, conforme disposto por Hasenclever (2009, p. 26), o momento político e institucional foi favorável “para a

estruturação e consolidação do mercado de fitoterápicos no Brasil”. A autora demonstra que a regulamentação e os incentivos em relação à fitoterapia estão incrementando esta área na busca de melhores padrões de qualidade e reconhecimento da relevância desta prática:

A regulação tem definido os padrões de produção e circulação dos fitoterápicos, buscando equalizar a forma de atuação neste mercado, e a política pública tem procurado (re)introduzir o tema no bojo das políticas industrial, tecnológica e de saúde brasileiras. (HASENCLEVER, 2009, p. 26).

Segundo Calixto (2000) apesar do uso de plantas como fonte terapêutica ser datado desde os mais remotos tempos elas continuam a fazer parte do quadro terapêutico atual, e vem ganhando constantemente o foco de grandes indústrias farmacêuticas, tanto nos países em desenvolvimento, quanto nos países desenvolvidos e bem estruturados onde há regulamentação para o registro desses medicamentos, como a Alemanha, Inglaterra e França por exemplo.

A China é destaque na utilização desse tipo de produtos, recorrendo à alopatia somente quando não se encontram recursos na flora chinesa. Já a Alemanha é considerada o maior incentivador dessas terapias, sabendo-se que 40% das prescrições alemãs baseiam-se em espécies vegetais (SANTOS et al., 2011).

O crescimento do mercado farmacêutico mundial está em contínua expansão em todos os setores, porém há uma especial atenção no que se refere ao cultivo de plantas medicinais e produção de medicamentos fitoterápicos (ROSA; CÂMARA; BÉRIA, 2011). Dados esses corroborados pelos números divulgados que demonstram a movimentação mundial desse mercado em torno de US\$ 44 bilhões anuais (BRASIL, 2012a).

O uso dos medicamentos à base de plantas vem apresentando crescimento por várias razões, dentre elas a preferência dos consumidores por produtos por eles considerados “naturais e isentos de efeitos indesejáveis”; a procura por terapias alternativas, abandonando a centralização ao redor dos medicamentos sintéticos os quais muitas vezes apresentam custo elevado; a tendência do mercado de realizar automedicação; a busca crescente da terapia preventiva e a melhoria dos padrões de qualidade, eficácia e segurança dos fitoterápicos, tendo em vista as maiores exigências legais e de mercado que existem atualmente (CALIXTO, 2000).

### 3.1.1 As subdivisões da Fitoterapia

A fitoterapia é definida como "terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal" (BRASIL, 2006a, p. 18-19). Complementarmente a Organização Mundial da Saúde define preparações fitoterápicas como sendo aquelas produzidas com espécies vegetais a partir de sua extração, fracionamento, purificação, concentração e/ou outros processos, que podem ser tanto para uso imediato ou formar a base para produtos fitoterápicos elaborados (OMS, 2001).

A planta medicinal, em um caráter mais abrangente, é considerada como toda "espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos" (BRASIL, 2013a, Art. 3º, XL), logo embasa toda a cadeia da fitoterapia dentro da qual as espécies vegetais podem ser usadas das mais diversas maneiras, desde plantas frescas, secas, rasuradas, maceradas, trituradas, ou ainda elaboradas magistralmente ou industrialmente, caracterizando diferentes nomenclaturas dentro da grande categoria da fitoterapia.

Dentre as categorias acima sumarizadas estão as chamadas Drogas Vegetais, que de acordo com a legislação brasileira são definidas como:

[...] as plantas medicinais ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta ou colheita, estabilização e secagem, íntegras, rasuradas, trituradas ou pulverizadas [...] (BRASIL, 2010b, seção1, Art.1º).

A Resolução RDC nº 10/2010, que trata da notificação de drogas vegetais, é aplicada somente para os produtos listados em seu Anexo I, de venda isenta de prescrição médica, e engloba exclusivamente as espécies descritas para o uso em forma de infusões, decocções e macerações, não podendo ser notificadas dentro desta classe produtos em forma de cápsulas, comprimidos, xaropes, entre outros (BRASIL, 2010b, seção1, Art.2º).

Os medicamentos fitoterápicos, por sua vez, são aqueles obtidos exclusivamente com o uso de matérias-primas ativas vegetais, não sendo classificado como tal o produto que incluir em sua composição "substâncias ativas

isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais.” (BRASIL, 2010a, Seção I, Art. 1º, § 3º).

Os medicamentos fitoterápicos, além de produzidos por indústrias farmacêuticas e devidamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), podem também ser manipulados por farmácias de manipulação, desde que seguidas as determinações de boas práticas de manipulação previstas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67/07, referente às preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias (BRASIL, 2007a), sendo esses produtos dispensados de registro no órgão regulador, porém não isentos de apresentar qualidade e fornecer segurança aos pacientes.

Os requisitos para registro dos fitoterápicos industrializados são determinados pela RDC nº14, de 31 de março de 2010 (BRASIL, 2010a), a qual preconiza que os mesmos devem apresentar sua eficácia e segurança comprovadas por pontuação em literatura técnico-científica já estabelecida pela Anvisa, ensaios pré-clínicos e clínicos, tradicionalidade de uso, ou por meio da presença na "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" constante na Instrução Normativa (IN) nº 5, de 11 de dezembro de 2008 (BRASIL, 2008a).

Para o registro desses medicamentos, nos casos em que se opte por pontuação em literatura técnico-científica, deve-se obter seis pontos baseados nas referências dispostas na IN nº 5/2010 (BRASIL, 2010c), que dispõe de 35 obras para utilização no processo de registro, onde os pontos são conferidos de acordo com o nível de evidência de segurança e eficácia conforme estabelecido na própria legislação (BRASIL, 2010a).

O registro baseado na tradicionalidade de uso leva em consideração a indicação de uso em curtos períodos de tempo; uso em doenças de baixa gravidade; concordância das indicações propostas com aquelas que podem ser comprovadas pelo uso tradicional; ausência de risco de toxicidade bem como ausência de grupos tóxicos e comprovação de uso seguro por período igual ou superior a 20 anos (BRASIL, 2010a).

Para os casos onde são apresentados estudos pré-clínicos e clínicos, em que os mesmos tenham que ser realizados pela empresa, deve ser seguido minimamente o "Guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos" disponível na Resolução-RE nº 90, de 16 de março de 2004, e os

ensaios clínicos por sua vez deverão seguir as Boas Práticas de Pesquisa Clínica (BPPC) e as normas vigentes para realização de pesquisa clínica (BRASIL, 2010a).

Quando a forma de registro basear-se nas espécies listadas na IN nº 05/2008, de registro simplificado, deve seguir integralmente o disposto na legislação em questão (BRASIL, 2010a).

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) relativas aos medicamentos fitoterápicos industrializados estão descritas na RDC nº 17 de 2010, que dispõe sobre as “Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos”, tratando em seu título VIII especificamente sobre os fitoterápicos (BRASIL, 2010d).

Para os produtos tradicionais fitoterápicos, ou seja, aqueles obtidos com uso exclusivo de matérias-primas ativas vegetais com sua segurança comprovada por meio da tradicionalidade de uso, a RDC nº 13 de 2013 estabelece as Boas Práticas de Fabricação e os requisitos mínimos a seguir (BRASIL, 2013b).

A qualidade dos medicamentos fitoterápicos deve ser mantida desde a seleção de matérias-primas até a liberação do produto final, preservando as Boas Práticas de Fabricação para que este permaneça durante seu prazo de vida útil com a manutenção e reprodutibilidade de sua eficácia e segurança, como disposto no Parágrafo 2º da Seção I da RDC nº14/10, onde se afirma que “Os medicamentos fitoterápicos são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade” (BRASIL, 2010a, Seção I, Art. 1º, § 2º).

### 3.1.2 Fitoterapia no Sistema Único de Saúde

A fitoterapia é uma prática que está inserida nas sociedades desde os primórdios da humanidade. De acordo com Brandão (2011) ela vem sendo inserida no âmbito da assistência farmacêutica em muitos municípios brasileiros, apresentando-se de forma significativa entre as ofertas terapêuticas do Sistema Único de Saúde. Ao contrário do que muitos classificam como mito, fica evidente que esses medicamentos devem apresentar-se com qualidade, segurança e eficácia, descaracterizando assim a imagem de credence popular.

A fitoterapia dentro do contexto do SUS passou por várias fases de implantação, reestruturação, divulgação e regulamentação até alcançar os moldes que se encontra atualmente.

De acordo com Tomazzoni, Negrelle e Centa (2006), a prática da fitoterapia, inserida dentro do panorama de saúde mundial, surgiu primariamente derivada da tradição milenar do uso de espécies vegetais, a qual está intrinsecamente ligada à evolução humana. Segundo os mesmos autores, as plantas foram os primeiros recursos terapêuticos utilizados, sendo que cada civilização possui seu histórico de uso. As plantas medicinais, antes ligadas à espiritualidade e à crença do seu poder de cura, hoje alcançaram patamares muito mais elevados, onde a fitoterapia evoluiu e passou a ser considerada ciência.

A construção do histórico da estruturação da prática da fitoterapia dentro dos moldes do SUS é baseada em estímulos internacionais e nacionais, contando com propostas e regulamentações desencadeadas de diversos órgãos e fortalecidas com o tempo e aprofundamento do conhecimento.

Desde 1978, com a Declaração da Alma Ata, o mundo passou a se sensibilizar com a importância da manutenção da saúde baseada essencialmente na busca de práticas alternativas de tratamento, implantadas desde a atenção primária (OMS, 1978). Tal medida foi fortalecida aqui no Brasil, a partir da 8ª Conferência Nacional de Saúde (1986), onde ficou estabelecida a necessidade da “introdução de práticas alternativas de assistência à saúde no âmbito dos serviços de saúde, possibilitando ao usuário o direito democrático de escolher a terapêutica preferida”.

Em 1988, ficou estabelecida a Resolução CIPLAN nº 8, que determinou a implantação da Fitoterapia nos Serviços de Saúde, e a inclusão da mesma nas Ações Integradas de Saúde e/ou na programação do Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde, além de estabelecer a criação de procedimentos e rotinas referentes à inserção da prática da fitoterapia nas unidades assistenciais médicas, buscando assim contribuir para a implementação da prática de medicina moderna (BRASIL, 1988).

Na 10ª Conferência Nacional de Saúde (1996, p.64) foi estabelecida a necessidade de "incorporar no SUS práticas de saúde como a fitoterapia, acupuntura e homeopatia, em todo o país, contemplando as terapias alternativas e práticas populares". Nesta mesma ocasião foram feitas propostas para que se desenvolvessem pesquisas para analisar a “efetividade das práticas populares

alternativas em Saúde”, dentre as quais estava listada a fitoterapia, além de se propor também o incentivo à prática da mesma, baseada em normas adequadamente estabelecidas, dentro do âmbito da assistência farmacêutica.

A pesquisa científica das propriedades terapêuticas de espécies vegetais comumente usadas pela população vem sendo estimulada no Brasil desde o “Encontro sobre Plantas Medicinais” promovido pela Central de Medicamentos (CEME), em 09 de novembro de 1982, o qual culminou na criação do Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais, o qual, segundo Sant’Ana e Assad (2004, p.509) teve por objetivo:

Promover a pesquisa científica das propriedades terapêuticas potenciais das espécies vegetais utilizadas pela população, mirando o futuro desenvolvimento de medicamentos ou preparações que servissem de suporte para o estabelecimento de uma terapêutica alternativa e complementar, considerando, inclusive, sua integração à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME.

Ficou estabelecido, a partir desse programa, o primeiro elenco de seleção de plantas de interesse composto por 21 espécies, posteriormente complementado, totalizando 65 plantas medicinais nessa seleção prévia, todas elas baseadas inicialmente em informações de seu uso popular, e sequencialmente avaliadas por critérios médicos, botânicos, agrônômicos e antropológico-sociais (SANT’ANA; ASSAD, 2004). Tal estímulo à pesquisa foi fortalecido com a Portaria nº 3916 (1998), que determinou a continuidade e expansão do apoio aos estudos voltados para o aproveitamento da riqueza da flora nacional. Sequencialmente, na 12ª Conferência Nacional de Saúde (2003) ficou determinada a viabilização de pesquisas voltadas para a biodiversidade nacional, com recursos do Ministério da Saúde (MS), objetivando o desenvolvimento de tecnologias para produção de medicamentos e insumos oriundos da flora nacional. Tal incentivo culminou também na criação e implantação de programas de inserção e estímulo ao uso desses medicamentos nos serviços de saúde.

No mesmo ano foi realizado o Seminário Nacional de Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Assistência Farmacêutica (2003), o qual dispôs várias recomendações a respeito da fitoterapia, contribuindo para a integração desta prática no SUS. Tais recomendações variam desde a coleta de informações do

saber popular, pesquisa e desenvolvimento de produtos, promoção de uso racional, até capacitação de recursos humanos.

Os encontros, seminários e propostas voltados para a exploração desse tema foram se somando ao longo dos anos, e culminaram na elaboração de Diretrizes, planos e legislações pertinentes e favoráveis ao desenvolvimento desse setor.

Na tentativa de fortalecer o quadro de valorização e incentivo à fitoterapia, o qual estava sendo desenhado anos após a implantação do SUS no país, a Resolução nº 338 de 2004 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) veio instituir em seu artigo 2º, a necessidade de ações intersetoriais visando o uso de fitoterápicos considerando conhecimentos tradicionais incorporados ao embasamento científico. Esta definição proposta buscava ainda a adoção de “políticas de geração de emprego e renda”, com desenvolvimento de todo ciclo produtivo qualificado, desde os produtores, até os profissionais prescritores e dispensadores desses medicamentos, objetivando o estímulo à produção nacional e qualidade de atenção à saúde (BRASIL, 2004). Neste mesmo sentido a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde estabeleceu a necessidade de priorização no investimento em desenvolvimento e produção de medicamentos, visando a proteção e valorização da biodiversidade brasileira, englobando neste contexto a prática da fitoterapia em toda sua cadeia (BRASIL, 2008b).

Na 1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência farmacêutica (2005), a fitoterapia foi alvo de muitas discussões, e, mais determinações de incentivo a esta prática foram estabelecidas. Ficou estipulada a promoção de educação em saúde abordando este tema; estímulo à pesquisa e ao desenvolvimento interno de produtos com base na biodiversidade brasileira, como já citado anteriormente em outros encontros oficiais, evidenciando a ampliação da fitoterapia no cenário nacional.

O ano de 2006 foi decisivo para a efetiva implementação desta prática no Brasil. Neste ano foram criadas a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares do SUS (PNPIC), através da Portaria nº 971/GM/MS (BRASIL, 2006a) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos através do Decreto nº 5.813 (BRASIL, 2006b).

Esta Política, PNPIC, contemplou, dentre outras práticas, a fitoterapia dentro do Sistema Único de Saúde, o que culminou no desenvolvimento de projetos, programas e políticas governamentais em diferentes instâncias. Da mesma maneira

a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos veio em abrangência federal com diretrizes e ações direcionadas para toda a cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos, considerando as diretrizes da OMS, do SUS e do próprio potencial brasileiro (BRASIL, 2012a). As diretrizes formuladas e definições estabelecidas nesses programas visaram a implantação definitiva e adequação da fitoterapia buscando aumentar a oferta neste setor, porém, com segurança e racionalidade, baseando todo este ciclo em atividades desenvolvidas por profissionais qualificados.

Em 2007 foi feita a primeira inserção de medicamentos fitoterápicos na RENAME determinada pela Portaria nº 3237, de 24 de dezembro de 2007, ano no qual foram inseridos a Espinheira Santa (*Maytenus ilicifolia*) e o Guaco (*Mikania glomerata Sprengl*) (BRASIL, 2007b). Este elenco foi ampliado em 2009, onde foram incluídos Alcachofra (*Cynara scolymus*), Aroeira (*Schinus terebenthifolius*), Cáscara Sagrada (*Rhamnus purshiana*), Garra do Diabo (*Harpagophytum procumbens*), Isoflavona de Soja (*Glycine max*) e Unha de Gato (*Uncaria tomentosa*) (BRASIL, 2009c), sendo esta mesma lista mantida pela Portaria nº 4217/GM/MS (BRASIL, 2010e). A última atualização ocorreu através da Portaria nº 533/GM/MS, que publicou a RENAME 2012, onde foram inseridos Hortelã (*Menta piperita*), Babosa (*Aloe vera*), Salgueiro (*Salix alba*) e Plantago (*Plantago ovata*) (BRASIL, 2012b) .

A Portaria Interministerial nº 2.960 de 2008 veio neste panorama para aprovar o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, e criar o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, para que este monitore e avalie o Programa instituído afim de garantir o acesso da população a serviços relacionados à fitoterapia no SUS (BRASIL, 2008c).

O ano de 2010 foi um importante marco para a história da fitoterapia, com a instituição da Farmácia viva no âmbito do SUS (BRASIL, 2010f) e publicação da Portaria nº 1.102, que “Constitui Comissão Técnica e Multidisciplinar de Elaboração e Atualização da Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos – COMAFITO” (BRASIL, 2010g).

Neste mesmo ano passou a vigorar a Resolução RDC nº 10, que trata da notificação de drogas vegetais, apresentando em seu Anexo I a relação de 66 espécies regulamentadas pela Anvisa para comercialização no Brasil, constando a nomenclatura botânica, nomenclatura popular, parte utilizada, forma de utilização, posologia, modo de usar, via de administração, alegações permitidas,

contraindicações, efeitos adversos e informações adicionais de embalagem (BRASIL, 2010b).

Em 2011, por meio da RDC nº 60, foi aprovado o Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira 1ª edição (BRASIL, 2011a).

A Resolução nº 546, de 21 de julho de 2011, do Conselho Federal de Farmácia, veio também para compor esse cenário, possibilitando aos farmacêuticos, desde que atendidos os critérios da legislação, realizar a indicação terapêutica de plantas medicinais e fitoterápicos isentos de prescrição. Tal medida visou fortalecer a terapêutica baseada na fitoterapia, objetivando prevenir potenciais problemas ligados ao uso desses produtos, informar aos usuários os benefícios e riscos da terapia; comprometer o paciente na adesão ao seu tratamento, proporcionando ao mesmo o conhecimento das razões do uso da terapia eleita, além de poder desta forma monitorar e avaliar a resposta terapêutica (BRASIL, 2011b).

No ano de 2012 foi publicada a obra intitulada “Cadernos de Atenção Básica - Práticas Integrativas e Complementares – Plantas Medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica”, que aborda o assunto de uma maneira abrangente e elucidativa, onde “[...] busca estimular a implantação de novos programas no SUS, com melhoria do acesso da população a produtos e serviços seguros e de qualidade; [...] estruturar e fortalecer a atenção em fitoterapia [...]” (BRASIL, 2012a, p.9).

A assistência farmacêutica no Brasil voltada para práticas integrativas e complementares vem sendo fortalecida ao longo dos anos. De acordo com o Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (2012), em comparação realizada entre o Brasil e a Europa no que se refere ao uso e atenção voltada aos fitoterápicos, é evidenciado que “o Brasil se adiantou e já é exemplo para o mundo quando se fala de atenção farmacêutica em plantas medicinais e fitoterápicos”.

Em 03 de abril de 2013 foi publicada a RDC nº 18, que trata das “boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde”, que em consonância com toda regulamentação da área vem com o intuito de garantir a qualidade, segurança, efetividade e promoção do uso seguro e racional da fitoterapia. Esta resolução é fundamentalmente voltada ao sistema público, tendo em vista que considera somente as atividades ligadas às farmácias vivas e os produtos a serem

dispensados no âmbito do SUS, sendo vedada sua comercialização (BRASIL, 2013a).

Tal retrospectivo revela que o interesse popular e institucional vem crescendo no sentido de fortalecer a Fitoterapia no sistema público de saúde, corroborando o que já dispôs Santos et al. (2011), que afirma que a partir da década de 1980 várias foram as contribuições que enfatizaram o uso de fitoterápicos na atenção básica no SUS visando a melhoria dos serviços, da resolutibilidade e do aprimoramento de diversas abordagens, sendo a fitoterapia a prática que mais cresce ao longo dos últimos anos e sua sobrevida no Brasil muito se deve às raízes culturais brasileiras que permitiram o desenvolvimento e permanência da prática no país.

### 3.2 VIGILÂNCIA SANITÁRIA E SUAS IMPLICAÇÕES

A Vigilância Sanitária em seu conceito fundamental é entendida como um “conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde”, envolvendo atividades de controle de bens de consumo relacionados com a saúde em todas suas etapas de produção, e o controle de serviços também direta ou indiretamente ligados à saúde (BRASIL, 1990, Art. 6º, § 1º).

Desde 1973 o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos vem sendo determinado por regulamentação sanitária, com a criação da Lei nº 5991 (BRASIL, 1973).

Em 1976, com a criação da Lei nº 6360, a vigilância sanitária passou a ser instituída em todo o território brasileiro, mantendo em seu campo de atuação as drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos, correlatos, produtos de higiene, cosméticos, saneantes domissanitários entre outros. Segundo o Art. 68 desta Lei é definido que todos os produtos ali tratados estão sob as ações da vigilância, ficando também sob responsabilidade da ação desta a publicidade desses produtos (BRASIL, 1976).

A abrangência dos assuntos abordados por esta legislação, válida até os dias atuais, já definia a necessidade da comunicação de eventos relacionados ao uso de

medicamentos, constando que “Todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão transmitidos à autoridade sanitária competente” (BRASIL, 1976, Art.79).

A Resolução CNS nº 338, de 06 de maio de 2004, que aprovou a Política Nacional de Assistência Farmacêutica, veio fortalecer os princípios estabelecidos anteriormente, designando a construção de uma Política de Vigilância Sanitária, a fim de promover o uso racional de medicamentos, por ações que envolvam a prescrição, dispensação e o consumo consciente, além de garantir que a população tenha acesso com segurança a serviços e produtos eficazes e de qualidade. A fim de manter esses padrões determinou-se também o estabelecimento de mecanismos para a efetivação da “regulação e monitoração” do mercado dos produtos vinculados à saúde (BRASIL, 2004).

A Lei nº 6360, acima mencionada, foi regulamentada por meio do Decreto nº 79.094 de 05 de janeiro de 1977, o qual foi revogado após 36 anos pelo Decreto nº 8.077 de 14 de agosto de 2013 (BRASIL, 2013c). Este decreto atualiza e reafirma a necessidade das ações pós-mercado da vigilância sanitária:

Os eventos adversos e queixas técnicas relacionados a produtos submetidos à vigilância sanitária deverão ser notificados à Anvisa para monitoramento, análise, investigação, medidas de comunicação à população e demais ações de prevenção, redução ou eliminação do risco, conforme requisitos técnicos previstos em regulamentação específica da Anvisa. (BRASIL, 2013c, Art.16, Parágrafo único).

A Vigilância Sanitária está inserida na Saúde Pública, sendo parte integrante do Sistema Único de Saúde e ferramenta fundamental para a avaliação do quadro nacional no que se refere aos produtos sujeitos ao seu regime e consequente manutenção da qualidade destes em prol da segurança dos usuários.

### 3.3 FARMACOVIGILÂNCIA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde a Farmacovigilância consiste na ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e

prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos (OMS, 2002).

A prática de notificação de reações adversas a medicamentos pode ser considerada um elemento chave para o fortalecimento dos sistemas de monitorização da segurança no uso dos mesmos (IVAMA; SOUZA, 2005).

Conforme disposto por Figueiras et al. (2006), a liberação de uma nova droga para o mercado é acompanhada de sua comprovação de segurança, porém os estudos clínicos realizados neste momento são muito limitados, normalmente de curta duração e envolvendo um pequeno grupo de pessoas. Conforme explanado por Capucho, Carvalho e Cassiani (2011), os ensaios para verificação de segurança e eficácia de um produto durante seu desenvolvimento consistem em 3 fases distintas, iniciando-se com experimentação animal, passando por indivíduos saudáveis e depois por um grupo seletivo que possui a enfermidade a ser tratada, porém, normalmente esta prática difere-se da realidade clínica, pois faz-se exclusão de vários subgrupos que podem ser potenciais usuários, como gestantes, crianças, idosos, hepatopatas e pacientes polimedicados; realiza-se o estudo por um tempo relativamente curto; há monitoramento das doses, induzindo assim ao uso correto do produto teste, o que por vezes não ocorre na prática diária; além de que reações de baixa frequência e a longo prazo podem não ser detectadas.

Dentro deste contexto, a implementação da farmacovigilância é essencial para detecção de eventos adversos não relatados durante os estudos de desenvolvimento dos produtos, assim como de interações medicamentosas potenciais (FREITAS; ROMANO-LIEBER, 2007). Os acontecimentos pós venda podem refletir a realidade da qualidade e das potenciais reações adversas dos produtos que estão ao alcance do consumidor, tendo em vista que somente nesta fase os medicamentos estão sujeitos ao uso de toda a população, sem as limitações impostas pelos estudos clínicos (WIKTOROWICZ et al., 2008).

As notificações desses eventos são baseadas nas comunicações de agravos à saúde dos pacientes ou usuários, efeitos inesperados ou indesejáveis, falha, ou qualquer outro fato que comprometa a segurança desse produto. Para isso deve haver alguma suspeita da relação causa/efeito entre o medicamento usado e o fato ocorrido. Isso é um dos obstáculos encontrados no processo de identificação de reações adversas a fitoterápicos, o que se torna difícil de ser estabelecida uma vez

que não se faz comumente associação entre seu uso e o efeito desenvolvido (BRASIL, 2010h).

No Brasil os estabelecimentos de saúde e as empresas detentoras de registro de medicamentos para uso humano compartilham dessa responsabilidade notificatória. A indústria farmacêutica tem a responsabilidade primária pela segurança dos medicamentos por ela produzidos, sendo responsáveis pelo monitoramento da segurança dos mesmos, desde o desenvolvimento e durante toda vida útil do produto (OMS, 2002). Para esta classe os consumidores são os maiores responsáveis por alimentar as informações que comporão as notificações, pois é através deles que os detentores de registros receberão os dados necessários para gerar informação ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. A Resolução nº 04 de 10 de fevereiro de 2009 define que tais empresas devem desenvolver ações de Farmacovigilância no Brasil, designando pessoal responsável para tal e enviando as informações obtidas ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2009b).

Esta prática foi regulamentada também aos estabelecimentos de saúde a partir da publicação da RDC nº 2, de 25 de janeiro de 2010, a qual dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde, englobando produtos para saúde, medicamentos, produtos de higiene, cosméticos e saneantes, estando disposto que “O estabelecimento de saúde deve notificar ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária os eventos adversos e queixas técnicas envolvendo as tecnologias em saúde, conforme disposto em normas e guias específicos” (BRASIL, 2010i, Art. 20).

Desta forma tanto as Vigilâncias Sanitárias, os detentores de registro de medicamentos e os estabelecimentos de saúde compartilham a responsabilidade de promover melhores condições de identificação precoce dos problemas relacionados aos medicamentos, e conseqüentemente fortalecer o quadro da farmacovigilância no Brasil para que se possa promover a proteção à saúde pública para os usuários de medicamentos (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011).

O sucesso do sistema de notificações espontâneas depende da participação ativa dos notificadores. Os usuários são os maiores conhecedores dos benefícios e prejuízos causados pelos medicamentos por eles usados. As observações e notificações feitas pelos profissionais da saúde serão portanto um reflexo das informações primariamente obtidas dos pacientes (OMS, 2002).

Conhecer, estudar e buscar o aprimoramento de sistemas, fluxos de trabalho e qualidade de informações ligadas ao processo de notificações é um avanço para a

saúde pública brasileira, pois uma vigilância pós-mercado mais efetiva reflete em todos os pontos do ciclo de assistência à saúde.

### 3.3.1 Farmacovigilância: eventos adversos e queixas técnicas

A Farmacovigilância aborda qualquer evento relacionado ao medicamento que venha ocorrer após sua liberação para o mercado. O escopo da vigilância pós mercado não se restringe ao monitoramento com vistas somente à detecção e prevenção de efeitos indesejados da farmacoterapia tradicional, ele visa, além da vigilância de reações adversas, a detecção dos eventos ligados ao desvio de qualidade de medicamentos, do uso indevido dos mesmos, interações medicamentosas, inefetividade terapêutica, intoxicações, uso abusivo e erros de medicação, os quais podem ocasionar problemas ao paciente caracterizando um evento adverso, ou, caso detectados antes da administração e de forma que não provoquem danos ao usuário passam a ser considerados uma queixa técnica, sendo ambos os alvos da farmacovigilância (MASTROIANNI, 2013).

Os desvios de qualidade de medicamentos caracterizam-se pelo distanciamento dos parâmetros de qualidade preconizados para o produto, podendo envolver questões técnicas e legais. Dentro do contexto dos desvios de qualidade estão as **Queixas técnicas**, que abrangem todas as irregularidades técnicas do produto bem como afastamento das exigências legais, como venda de medicamento sem registro e falsificação.

Os **eventos adversos** são alvo de investigação pelo homem desde os primeiros tempos. Conforme sumarizado por Rozenfeld (1998), desde 2200 a.C no código de Hammurabi era previsto que “um médico que causasse a morte de um paciente perderia as mãos”, Hipócrates dizia “*Não causem dano*”, já Galeno preocupava-se com os perigos envolvidos com as prescrições mal escritas. A evolução da preocupação com as reações adversas acompanhou o desenrolar da história, englobando a implantação de inspeção regular de compostos preparados nas farmácias onde era previsto o sacrifício dos fornecedores caso os consumidores morressem, e proscrição de drogas por sua toxicidade, até que no início do século XX surgiram as primeiras legislações e órgãos relacionados ao controle de

medicamentos, primeiramente focados na proteção do consumidor (ROZENFELD, 1998).

Conforme descrito por Mastroianni (2013) os erros de administração de medicamento envolvem qualquer evento que possa ser evitável e que possa conduzir a um uso inadequado do medicamento, podendo este uso lesar ou não o paciente. A inefetividade terapêutica é referente à redução ou ausência de efeito pretendido do medicamento desde que usado nas condições estabelecidas.

As Reações adversas a medicamentos, por sua vez, são definidas pela Organização Mundial da Saúde como “qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de medicamentos, em doses normalmente usadas em humanos” (OMS, 1972, p.9).

As reações adversas ligadas ao uso de medicamentos não se referem somente ao problema primário que atinge o usuário, seja ele leve ou grave, uma vez que os problemas gerados podem impactar direta ou indiretamente a Saúde Pública, estando muitas vezes ligados ao aumento dos índices de mortalidade e morbidade. Herdeiro et al. (2012) descreveram que um grande número de pessoas é afetado anualmente por reações pós uso de medicamentos, sendo grande parte fatais, onde as reações adversas a medicamentos estão entre as principais causas de morte, admissões hospitalares e aumento do tempo de hospitalização, elevando consequentemente os custos associados à saúde.

Qualquer agravo do quadro clínico do paciente por alguma intervenção, ou qualquer dano causado a este devido à assistência prestada é considerado um evento adverso, e quando este agravo está relacionado ao emprego de medicamentos, diz que este é um evento adverso a medicamento (EAM) (MASTROIANNI, 2013), os quais segundo Balbino e Dias (2010) podem aparecer decorrentes de seus próprios constituintes, interações com outras substâncias ou relacionados a características intrínsecas a cada paciente.

De acordo com Dainesi (2005) todos os medicamentos introduzidos no mercado podem desencadear efeitos adversos, portanto devem ser acompanhados após sua aprovação. Os dados de segurança e eficácia apresentados para registro de um medicamento são baseados em estudos clínicos limitados que envolvem uma pequena parcela de indivíduos em condições pré-estabelecidas e que podem não refletir a realidade. Dessa forma há lacunas para que não sejam evidenciados alguns dos possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas, os quais só

podem ser caracterizados após a liberação para venda. Mais intensa ainda é essa preocupação em relação aos fitoterápicos, os quais por serem taxados como “isentos de toxicidade”, despertam na população a confiança nestes produtos e o interesse por seu uso indiscriminado (SILVEIRA, 2008).

### 3.3.2 Histórico da Farmacovigilância

A farmacovigilância teve seu marco histórico no desastre envolvendo o medicamento talidomida (Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), 2012a).

Antes da década de 1960 acreditava-se que os ensaios em animais eram suficientes para atestar a qualidade e a segurança dos medicamentos, logo, como a talidomida não apresentou efeitos indesejáveis nos animais de experimentação ela foi liberada para o consumo humano (MASTROIANNI; VARALLO, 2013). A indicação inicial do medicamento, em meados dos anos cinquenta, era o combate às náuseas e vômitos recorrentes no início da gravidez, porém o uso da talidomida provocou o nascimento de crianças com deformações dos membros superiores e inferiores (focomelia), estimando-se um universo de mais de 10 mil crianças afetadas. Esse acontecimento chocou a população, e em intensidade os profissionais de saúde e autoridades sanitárias ao redor do mundo, os quais se atentaram para a necessidade da monitorização dos efeitos provocados pelo uso dos medicamentos disponibilizados ao comércio, além da disseminação rápida das informações obtidas (OMS, 2002; Anvisa, 2012a).

O fracasso da talidomida, bem como seus inúmeros eventos adversos graves relacionados, impulsionou a Organização Mundial da Saúde a elaborar estratégias de monitoramento dos medicamentos em âmbito mundial, o que culminou em 1968 na criação do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos, com propósito inicial de “identificar previamente efeitos adversos a medicamentos desconhecidos ou pouco estudados” (OMS, 2002, p.05). As nações afiliadas a este centro encaminhavam todos seus relatos de eventos adversos para a OMS, a fim de alimentar uma base de dados mundial e auxiliar na fiscalização e regulamentação do mercado farmacêutico. O Programa passou de piloto para sua permanência e disseminação de ideais e ações ao redor do mundo, compondo

inicialmente o *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) em Uppsala na Suécia, expandiu-se incluindo mais de sessenta países membros e desencadeou nestes países diferentes centros de atividades, ligados a universidades, grupos interessados, centros de notificação entre outros. O UMC conta atualmente com 104 membros oficiais, dentre os quais o Brasil está desde 2001, e mais 30 membros associados (MASTROIANNI; VARALLO, 2013, p. 13-14).

O marco da introdução da farmacovigilância em pesquisa foi a instituição da Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia (ISPE), em 1984, e da Sociedade Européia de Farmacovigilância, atualmente Sociedade Internacional de Farmacovigilância (ISOP) (OMS, 2002).

No Brasil, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 1999, a fim de estabelecer regulamentação, controle e fiscalização dos produtos que envolvem risco à saúde pública, foi possível viabilizar a implantação de um programa nacional de farmacovigilância, o que despertou o interesse e o desenvolvimento das mais diversas áreas reguladoras; dentre elas, e pertencente à Gerência de Farmacovigilância (GFARM), o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, criado em 2001, ano em que o Brasil tornou-se país-membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS (Anvisa, 2012a).

A GFARM, desde sua criação, recebe notificações de usuários de medicamentos, profissionais de saúde, hospitais da Rede Sentinela, membros integrantes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e detentores de registro de medicamentos, trabalhando em parceria com estes na avaliação e investigação dos problemas relacionados (Anvisa, 2012a).

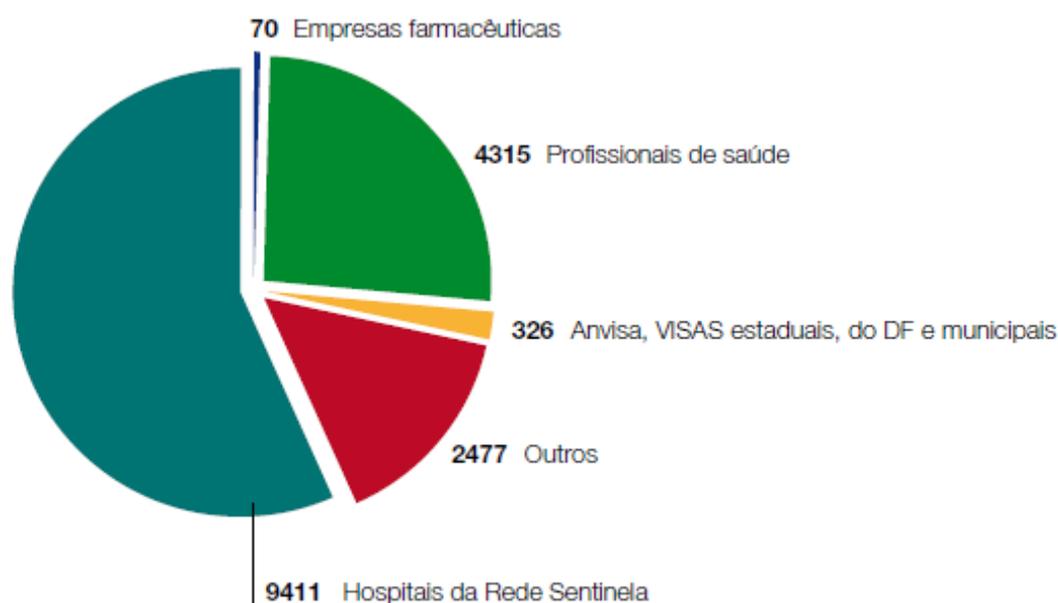
Como descrito anteriormente, com a implantação da farmacovigilância no país tanto os profissionais dos serviços de saúde, empresas detentoras de registro de medicamentos, como os profissionais das vigilâncias sanitárias passaram a desenvolver mais criteriosamente as ações da vigilância pós mercado, embasados em tempos diferentes por regulamentações específicas.

### 3.3.2.1 Rede Sentinela

Conforme descrito por Capucho, Carvalho e Cassiani (2011), desde a implantação da farmacovigilância no país, foi estimulada a participação de um grupo especial de notificadores, os Hospitais Sentinela, os quais vêm sendo estimulados para a prática da notificação de eventos adversos oriundos do uso de produtos relacionados à saúde como medicamentos, produtos para saúde e etc.

A Rede Sentinela foi criada em 2001, envolvendo hospitais de diversas complexidades, capazes de fornecer informações qualificadas para o setor regulatório sobre a qualidade dos produtos disponíveis no mercado. Esta rede se fortaleceu e hoje é composta por mais de 180 hospitais que atuam como observatórios ativos da realidade do uso destes produtos. Além de contribuir para o incremento do número e qualidade de notificações, a Rede Sentinela é também essencial para o desenvolvimento de ações de vigilância dentro dos hospitais podendo resultar em ganhos na qualidade dos serviços para os pacientes (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011).

Conforme demonstrado no Gráfico 1 a maior classe de notificadores atualmente corresponde aos hospitais da rede Sentinela, sendo que as empresas farmacêuticas correspondem ao menor percentual dessa população (Anvisa, 2012a).



**GRÁFICO 1 - NOTIFICADORES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS (2008 a 2011)**  
FONTE: Boletim de Farmacovigilância- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2012a)

Como disposto por Mastroianni (2013, p. 14-15) a discussão para envolver os hospitais como fortes centros de monitoramento de ocorrências pós venda de medicamentos foi iniciada em 1971, quando a OMS conduziu um encontro com especialistas na área para avaliar a possibilidade de aumentar a contribuição do nível terciário de atenção à saúde nas atividades de avaliação de risco e análise de segurança dos medicamentos. A partir daí surgiram recomendações para que os hospitais realizassem sempre a notificação de suspeitas de reação adversa a medicamento (RAM), e que houvessem equipes específicas para esta atividade nos centros de atenção à saúde. Apesar destes incentivos, e considerando ainda que os hospitais sentinelas são o maior grupo notificador, ainda hoje muitos dos hospitais ainda não possuem serviço de farmacovigilância implantado, o que dificulta a análise de segurança dos medicamentos e corrobora a necessidade de incentivo e desenvolvimento desta área.

### 3.3.3 NOTIVISA

Foi instituído em âmbito nacional pelo Ministério da Saúde, sob a coordenação do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (NUVIG) da Anvisa no ano de 2009, por meio da Portaria nº 1.660, o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária criado para fortalecer a vigilância pós-comercialização dos produtos sob vigilância sanitária (Anvisa, 2012a).

A portaria supracitada oficializou o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), implantado na plataforma *web* no fim do ano de 2006. O objetivo deste sistema, além de facilitar e fornecer informações em tempo real é também criar um fluxo de comunicação direta entre os notificadores e investigadores dessas ocorrências, possibilitando notificar e acompanhar a situação das notificações até suas conclusões, tornando essas informações fonte de conhecimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária independente das descentralizações de ações (BRASIL, 2010f).

Este sistema foi criado para receber notificações de casos confirmados ou suspeitos de queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos, podendo ser acessado pelos profissionais de saúde liberais e pelos profissionais que representem alguma instituição de saúde ou empresa detentora de registro de medicamentos, necessitando para isso fazer um cadastro no sistema (Anvisa, 2012a).

O NOTIVISA é um sistema informatizado, de abrangência nacional, criado na plataforma Oracle, podendo ser acessado via *web* por acesso ao site da Anvisa, em <http://www.Anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>. O NOTIVISA surgiu com o intuito de fortalecer a vigilância pós-comercialização, estando formatado para receber notificações de produtos sujeitos à ação da vigilância sanitária, abrangendo medicamentos, produtos para saúde, agrotóxicos, cosméticos, produtos de higiene pessoal, vacinas, soros, imunoglobulinas, saneantes, sangue, derivados e hemocomponentes O sistema pode ser utilizado por profissionais de saúde, sendo eles profissionais liberais ou ligados a farmácias, hospitais, clínicas, laboratórios, Anvisa, Vigilâncias Sanitárias, Secretarias de Saúde, Laboratórios de Saúde Pública, Universidades e centros de pesquisa e empresas detentoras de registro de produtos sujeitos à vigilância sanitária (BRASIL, 2010h; Anvisa, 2012b).

A descrição das notificações no sistema abrange duas classes categorizadas como “Tipo”, o qual pode se referir a queixas técnicas ou eventos adversos. Caso o problema observado não tenha causado nenhum dano à saúde até a detecção e notificação do mesmo, este será considerado uma Queixa Técnica, por sua vez, se algum dano à saúde foi causado, a notificação deve ser descrita como um Evento Adverso (Anvisa, 2012b).

As notificações descritas no sistema não são uma via única de informações. Após notificar, o profissional recebe confirmação do recebimento de sua notificação pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), e neste momento a notificação passa a ser de conhecimento das vigilâncias sanitárias e da Anvisa, além do próprio notificador. As notificações são avaliadas pelo setor competente dentro do SNVS, podendo desencadear várias ações dentro desse sistema a partir de análises de gravidade, estabelecimento de relações causais e avaliação de risco envolvido com o problema relatado. Essas análises permitem que sejam realizadas investigações dos casos reportados, inspeções nos estabelecimentos envolvidos, coleta de amostras para análise fiscal, elaboração e divulgação de alertas e informes, proibição de comercialização, alteração nas bulas/rótulos dos produtos, restrição de uso, interdição de lotes ou até mesmo cancelamento de registro, ficando as notificações mantidas em sigilo em relação a qualquer informação a respeito do notificador e demais envolvidos (Anvisa, 2012b).

O fluxo de informações e as ações desencadeadas a partir das notificações revela o NOTIVISA como um sistema essencial dentro do ciclo de uso seguro de medicamentos e produtos sob vigilância sanitária em geral, pois ele dá subsídios ao SNVS na identificação de problemas relacionados a estes produtos, permite um maior controle e padronização do gerenciamento de notificações desde a identificação até suas conclusões, favorece o cruzamento de dados e disseminação rápida de informações, favorecendo ao final de tudo isso a promoção de ações de proteção à saúde (BRASIL, 2010h; Anvisa, 2012b).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo para identificar o perfil das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de produtos a base de espécies vegetais notificados como medicamentos no NOTIVISA e estudo transversal para analisar os fatores associados ao tipo de notificação desses produtos e das notificações de produto sem registro/empresa sem AFE nas cinco regiões do Brasil.

O estudo baseou-se em uma avaliação retrospectiva nos bancos de dados do NOTIVISA englobando um período de cinco anos, 2008 a 2012, para compilar todas as notificações referentes a produtos a base de espécies vegetais notificados como medicamentos no sistema.

A partir destas informações foi elaborada uma fundamentação teórica com base na análise do panorama de notificações de eventos adversos e queixas técnicas relacionados a fitoterapia presentes neste Sistema.

#### 4.1.1 Coleta de Dados

Os dados foram coletados no Sistema NOTIVISA. Para a avaliação de todas as notificações relacionadas a espécies vegetais ocorridas no período em questão, foi preenchido no campo “Tipo” do Sistema NOTIVISA a escolha por “*Queixas técnicas e Eventos adversos*”, no campo “Produto Motivo da Notificação” foi escolhido “*Medicamento*”, em Situação foram selecionados todos os campos, permitindo assim buscar notificações “enviadas, em análise, concluída, em investigação e em agrupamento”.

O NOTIVISA não comporta atualmente um filtro específico que permita buscar somente as notificações referentes a espécies vegetais, logo a busca foi individualizada, ou seja, foram analisadas todas as notificações referentes a medicamentos neste período.

A busca foi sistematizada por Estado e por ano de interesse, buscando desta maneira as notificações ano a ano (2008, 2009, 2010, 2011 e 2012) para cada Estado individualmente (27 Estados e o Distrito Federal).

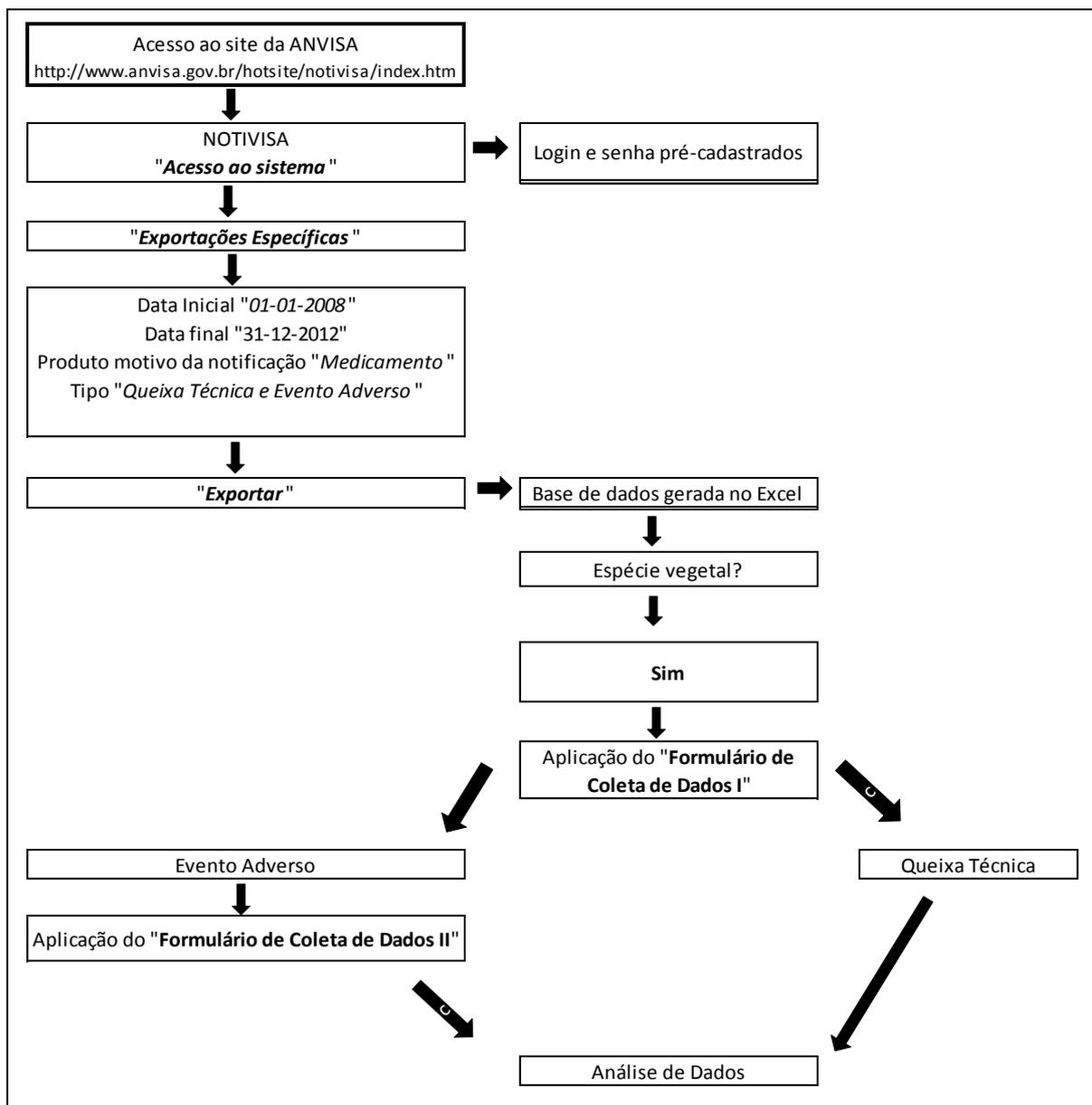
Todas as notificações descritas foram visualizadas a fim de encontrar aquelas referentes a produtos a base de espécies vegetais, as quais por sua vez foram analisadas criteriosamente e criticamente para o presente trabalho.

Foram desenvolvidos pela autora dois “Formulários de coleta de dados” com base nas informações presentes no banco de dados do NOTIVISA (apêndices 1 e 2) a fim de coletar as informações que formaram a base de dados principal da pesquisa. Foi preenchido inicialmente o “Formulário de Coleta de Dados I” (apêndice 1), o qual permitiu fazer uma triagem de todas as notificações selecionadas quanto a informações consideradas essenciais para o estudo. Em casos de notificações de eventos adversos detectados nesta fase, partiu-se para o preenchimento do “Formulário de Coleta de Dados II” (apêndice 2), o qual apresentou campos para o preenchimento de informações referentes a variáveis ligadas ao evento, ao produto, ao paciente e à própria notificação.

#### *4.1.1.1 Passo a passo para a busca das notificações de interesse*

Para acesso ao NOTIVISA foram utilizados *login* e senha pré-cadastrados no sistema como usuária da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná.

Como sumarizado no Quadro 1, após seleção das notificações, as mesmas foram exportadas do sistema e gerada uma base de dados no programa Excel, contendo todas as notificações referentes a queixas técnicas e eventos adversos inseridas no NOTIVISA com o “Produto Motivo da Notificação” Medicamento, no Brasil, no período proposto, as quais foram analisadas para selecionar as notificações de interesse e permitir assim a aplicação dos Formulários de coleta de dados I e II.



**QUADRO 1 - FLUXOGRAMA PARA ANÁLISE DAS NOTIFICAÇÕES**

FONTE: O autor (2013)

Cada notificação exportada do sistema correspondeu, no programa Excel, às linhas da base gerada, sendo que as colunas foram formadas pelos campos de preenchimento existentes nessas notificações, como número da notificação, ano, tipo (queixa técnica ou evento adverso), motivo, produto, substância ativa, entre outras. Como demonstrado, após detecção de se tratar de um produto a base de espécie vegetal foi gerada uma segunda base de dados, a qual contemplou somente as notificações de interesse e a partir de onde foram retiradas as informações para o preenchimento dos “Formulários de coleta de dados”.

Para o cálculo da taxa de notificações de produtos baseados em espécies vegetais por 1.000.000 de habitantes foram utilizados os dados de população

estimada, divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2013), para cada região brasileira e para o Brasil no período de 2008 a 2012.

#### 4.1.1.2 *Categorização dos dados*

No preenchimento do Formulário de coleta de dados I foram buscadas informações referentes ao ano, tipo (se referente a queixa técnica ou evento adverso), motivo da notificação, local de identificação, Estado notificador, instituição notificadora, profissional notificador, registro do produto, composição (espécie vegetal), se tratava de uma monoplanta ou associação (quantidade de espécies vegetais por produto), se possui outros constituintes que não espécies vegetais associados, se havia dados da empresa/fabricante, providências tomadas e se a notificação estava completa ou não.

A prevalência de notificações incompletas foi considerada a partir da frequência dos campos que não tinham informação a respeito da variável em análise.

Quando, a partir desta primeira análise, foi identificada a notificação de um evento adverso, partiu-se para o preenchimento do “Formulário de Coleta de Dados II”.

Para categorizar as informações e assim permitir análises confiáveis foi necessário padronizar a descrição de cada informação obtida das notificações de interesse, conforme descrito abaixo:

- No campo “Motivo”: As notificações de eventos adversos mantiveram-se pela descrição do respectivo evento. Considerando que este campo é aberto para digitação no sistema, as queixas técnicas estavam descritas das mais diversas maneiras, e foram, portanto categorizadas nas seguintes classes:
  - Alimento com indicação terapêutica (quando havia descrição, pelo notificador, do produto em questão se tratar de um alimento e estar sendo comercializado com indicação terapêutica);

- Comércio irregular / propaganda irregular (quando se tratava de descrição de comércio, propaganda e venda física ou eletrônica, irregular de produtos baseados em espécies vegetais);
  - Descumprimento de interdição/suspensão de fabricação (na notificação constava que o produto encontrado havia sido suspenso ou a empresa havia sido interditada, logo estava irregular);
  - Desvio de qualidade do produto (para todas as notificações que descreviam problemas referentes à qualidade do produto);
  - Rótulo irregular (nos casos em que a notificação descrevia alteração, falta de informação ou qualquer outro problema da rotulagem e embalagem);
  - Empresa sem AFE/Produto com suspeita de estar sem registro (para as notificações que apontavam a indicação da empresa fabricante não possuir Autorização de Funcionamento pela Anvisa somadas aquelas que descreviam, de divergentes maneiras, a suspeita do produto estar sem registro na Anvisa);
  - Produto difere do que foi registrado (a notificação constava que o produto encontrado estava em desacordo com o registro) e
  - Outras Práticas irregulares (para as demais descrições que não se enquadravam em nenhuma dessas mais frequentes ou não relatavam com clareza o motivo).
- No campo “Local de identificação”: Foram criadas as categorias de Estabelecimento de saúde, Residência ou outro, sendo essas as classes já descritas pelo notificador,
  - Na “Instituição Notificadora”: Foram categorizados em Anvisa, Farmácia/Drogaria, Empresa distribuidora/importadora, Profissional de saúde, Serviço de saúde, Universidade/Instituição de ensino, Vigilância Sanitária estadual/municipal, e, na falta desta informação foi adicionado como “não informado”.
  - No campo de “Profissional notificador”: Médico, enfermeiro sanitário, farmacêutico, técnico em farmácia, ou não informado.

- Em “Registro do Produto”: Para aqueles que possuíam a indicação do número de registro foi inserido “Sim” e nos demais campos foi adicionado “não informado”.
- No campo “Espécie vegetal”: Foram descritos os nomes científicos das plantas notificadas. O sistema possui campos para o preenchimento do nome comercial e das substâncias ativas dos produtos envolvidos, podendo as notificações contemplar essas duas informações ou apenas uma delas. Para análise e tabulação foram trabalhados somente os nomes científicos das espécies vegetais. Para os casos em que a notificação estava descrita pelo nome comercial do produto foi verificada a composição do mesmo, com base neste nome e na empresa fabricante. Para as descrições por meio do nome popular das espécies, foram pesquisados os nomes científicos das mesmas em banco de dados de espécies vegetais, bulário eletrônico e literatura especializada. Para as notificações que constavam apenas o informativo de que era um fitoterápico, não sendo possível identificar a composição do produto, foram dispostos na categorização como “não informado/informação insuficiente”, já para os produtos compostos por mais de cinco espécies foi adicionado “composto por mais de 5 espécies”;
- No campo “Informações do fabricante”: Para as notificações que continham descrições do fabricante foi inserido “Sim”, para os demais “não informado”;
- No campo “Providências”: Foram categorizados como apreensão do produto, coleta fiscal, contato com o SNVS, informado o fabricante/fornecedor, medidas administrativas da VISA, não informado e outros;
- Em “Observação”: Para as notificações que continham observações descritas foi inserido “Sim”, para os demais foi inserido “não informado”;
- No campo “Região”: Foram separados por região do país correspondente ao Estado notificador. O Distrito Federal foi considerado uma região à parte por uma peculiaridade de nele estar

localizada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o que poderia mascarar os verdadeiros resultados da região Centro Oeste. Portanto foram consideradas as seguintes regiões para análise: Norte, Sul, Nordeste, Sudeste, Centro Oeste e Distrito Federal.

#### 4.1.2 Critérios de Inclusão

As notificações selecionadas do NOTIVISA para o estudo englobaram todos os relatos referentes a produtos a base de espécies vegetais descritos como “Medicamento” no NOTIVISA no período de 2008 a 2012, tratando-se tanto de monoplantas quanto associações de espécies vegetais.

As notificações foram selecionadas a partir das informações que constavam nos seus campos “produto” e/ou “substância ativa”, sendo selecionadas as notificações que possuíam nestes campos a descrição de um produto a base de espécie vegetal.

Os produtos que se referiam a alimentos foram também analisados, não sendo excluídos da base de dados selecionada por se tratar de espécie vegetal e por estar descrito no sistema como “Medicamento”.

As notificações de produtos a base de espécies vegetais que apresentavam associação com outras substâncias também compuseram a base de dados e foram contabilizadas no número total dessas, porém foram descritas separadamente para possibilitar a visualização de suas variáveis.

#### 4.1.3 Critério de Exclusão

Foram considerados critérios de exclusão:

- a. Notificações fora do período proposto;
- b. Notificações que não tratavam de produtos a base de espécies vegetais;

- c. Notificações que não possuíam descrição do produto nem da substância ativa;
- d. Notificações que se referiam somente a princípios ativos isolados.

## 4.2 TABULAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Os bancos de dados de queixas técnicas, eventos adversos e ambos foram criados no Programa Excel e analisados no Epiinfo versão para Windows 3.5.4.

Os perfis das notificações de espécies vegetais foram apresentados em frequência relativa e absoluta. Para análise descritiva foram utilizadas medidas de ocorrência como média e desvio padrão.

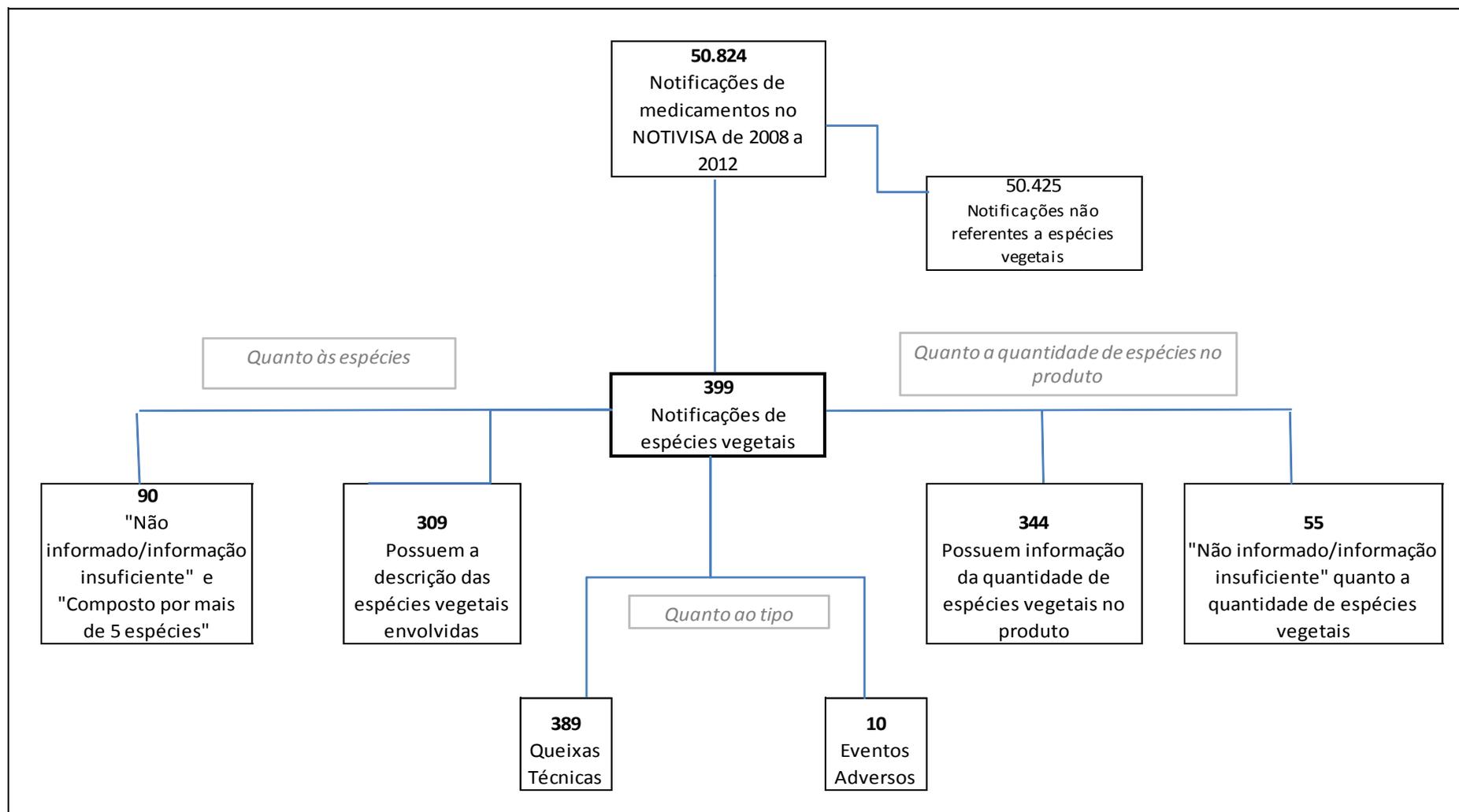
Para a análise de associação das variáveis independentes com as variáveis dependentes (tipo de notificação e produto sem registro/empresa sem AFE) utilizou-se teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher. Foram considerados significativos os testes que apresentaram valores correspondentes a  $p < 0,05$ .

## 4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná mediante CAAE 08101212.6.0000.0102 e Parecer número 178.733, de 19 de dezembro de 2012.

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

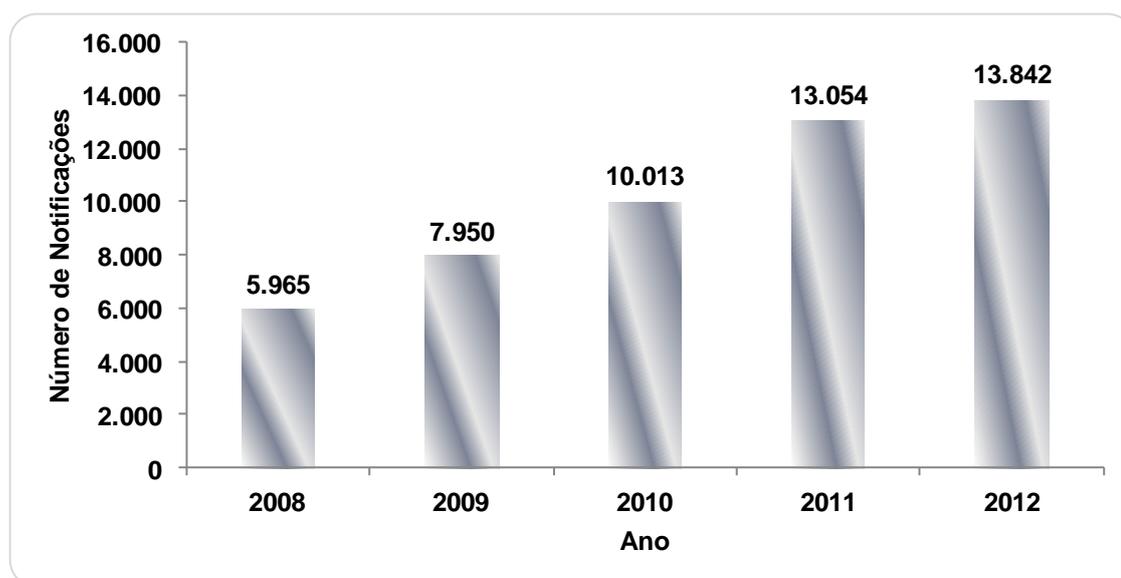
A partir da análise dos dados obtidos do NOTIVISA foi possível sistematizar as notificações de medicamentos com foco naquelas de produtos a base de espécies vegetais, tal como pode ser observado no Quadro 2.



**QUADRO 2 - SISTEMATIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS EM RELAÇÃO ÀS NOTIFICAÇÕES DE MEDICAMENTOS, ENTRE ELES, AS DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS. BRASIL, 2008-2012**  
 FONTE: O autor (2013)

## 5.1 PERFIL GERAL DA FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL

Conforme previamente descrito no Quadro 2, a busca no Sistema NOTIVISA gerou uma base de dados com 50.824 notificações de eventos adversos e queixas técnicas ligadas à categoria de “medicamentos” no período de 2008 a 2012, a partir das quais foi possível evidenciar um aumento anual gradual no número total dessas notificações, de acordo com o demonstrado no Gráfico 2. Esse crescimento corrobora com os dados divulgados pela Anvisa em 2012 que demonstraram que desde 2008 houve um acréscimo gradual no número de notificações de eventos adversos a medicamentos, bem como aumento anual das notificações enviadas pelas empresas detentoras de registros de medicamentos (Anvisa, 2012a, 2012c).



**GRÁFICO 2** - FREQUÊNCIA ABSOLUTA DE NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS E QUEIXAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS. BRASIL, 2008-2012  
FONTE: O autor (2013).

Em uma comparação entre o número total de notificações referentes a medicamentos e o número daquelas que tratavam de produtos a base de espécies vegetais, observou-se que ainda é muito grande a disparidade entre esses valores, em que as notificações de espécies vegetais representam apenas 0,79% do total analisado. A Tabela 1 explicita a grande diferença entre os números absolutos de notificações referentes a espécies vegetais e outras categorias de medicamentos.

Apenas no ano de 2011 as notificações ligadas à fitoterapia se aproximaram de 1% do total, ficando em todos os anos analisados abaixo desse percentual se comparado ao total de notificações de medicamentos.

**TABELA 1-** COMPARAÇÃO ENTRE A PROPORÇÃO DE NOTIFICAÇÕES REFERENTES A PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS E NOTIFICAÇÕES DE OUTRAS CATEGORIAS DE MEDICAMENTOS. BRASIL, 2008-2012

Região	Notificações	Ano											
		2008		2009		2010		2011		2012		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Norte	Espécies vegetais	7	1,26	3	0,44	0	0,00	1	0,24	0	0,00	11	0,44
	Outros medicamentos	547	98,74	677	99,56	515	100,00	424	99,76	324	100,00	2487	99,56
Sul	Espécies vegetais	1	0,07	12	0,73	19	0,95	21	0,83	25	0,91	78	0,76
	Outros medicamentos	1340	99,93	1639	99,27	1989	99,05	2523	99,17	2713	99,09	10204	99,24
Sudeste	Espécies vegetais	19	0,63	3	0,08	12	0,23	3	0,04	5	0,06	42	0,15
	Outros medicamentos	2982	99,37	3984	99,92	5165	99,77	7425	99,96	7803	99,94	27369	99,85
Nordeste	Espécies vegetais	10	1,12	3	0,24	2	0,12	70	3,56	38	1,85	123	1,58
	Outros medicamentos	883	98,88	1254	99,76	1603	99,88	1899	96,44	2019	98,15	7658	98,42
Centro Oeste	Espécies vegetais	12	12,50	15	11,72	22	12,02	2	1,12	1	0,29	52	5,56
	Outros medicamentos	84	87,50	113	88,28	161	87,98	177	98,88	349	99,71	884	94,44
Distrito Federal	Espécies vegetais	1	1,25	14	5,91	16	3,05	32	6,29	30	5,31	93	4,85
	Outros medicamentos	79	98,75	223	94,09	509	96,95	477	93,71	535	94,69	1823	95,15
TOTAL	Espécies vegetais	50	0,84	50	0,63	71	0,71	129	0,99	99	0,72	399	0,79
	Outros medicamentos	5915	99,16	7890	99,37	9942	99,29	12925	99,01	13743	99,28	50425	99,21

N= 50.824

FONTE: O autor (2013)

Em consonância com o que descreve Balbino e Dias (2010), nota-se que há muita disparidade entre os números absolutos de notificações de medicamentos em geral e os baseados em espécies vegetais, sendo estes últimos negligenciados pela sociedade usuária e profissional, em que o uso dessa categoria de produtos é omitido nas investigações de causa-efeito em casos de aparecimento de eventos adversos, tanto pela população que não caracteriza um risco o uso desses produtos, quanto pelos profissionais que ainda não incluíram em sua prática diária o questionamento sobre o uso de espécies vegetais, para avaliá-los também quando do aparecimento de algum evento adverso.

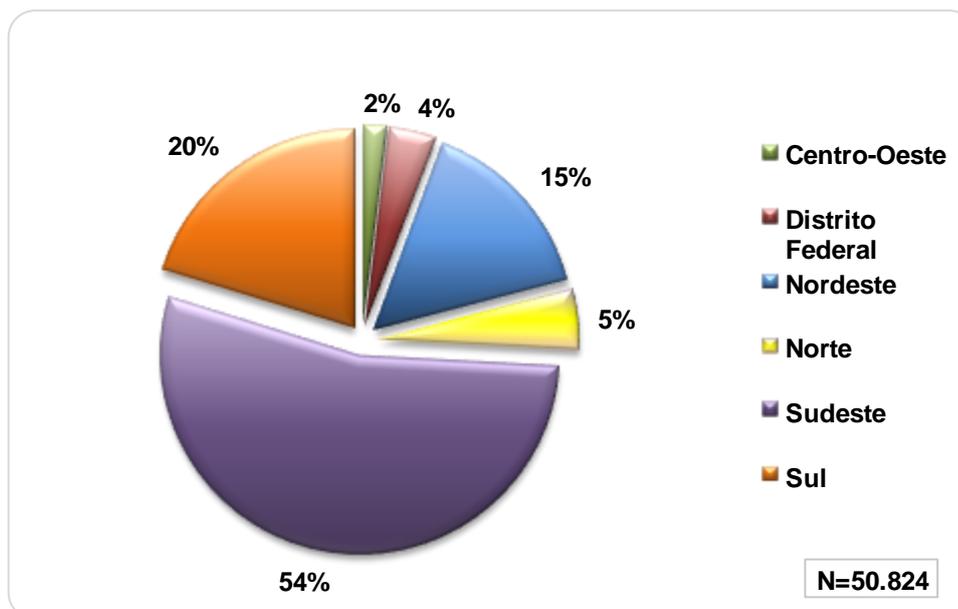
O olhar atento para os produtos a base de espécies vegetais, desde a produção agrícola, industrialização, comercialização e utilização, é fundamental para

o gerenciamento de risco do consumo dos mesmos (GOMES, 2003). Informação corroborada por Salvi e Heuser (2008) que dispuseram que a qualificação de “uma substância como natural e, portanto inócua” deve ser questionada, considerando que muitos desses produtos possuem composições que podem modificar funções orgânicas, tão logo apresentam seus diversos efeitos na saúde, e também interferir na ação de outros fármacos, mecanismo este pouco valorizado pela comunidade e profissionais de saúde. Portanto o uso dessa categoria de produtos deve ser claramente considerado nas consultas médicas e relatados aos profissionais de saúde.

Além do esquecimento da fitoterapia nas discussões de causa efeito, apesar de haver uma grande influência e importância das plantas frente o suprimento do mercado farmacêutico, e as mesmas serem utilizadas milenarmente pela população e por muitas vezes tornam-se terapia de escolha, ainda há incipientes pesquisas e estudos na área se comparado à imensa variedade de espécies existentes, principalmente nos trópicos (SALVI; HEUSER, 2008, p. 12-13).

## 5.2 ANÁLISE DE NOTIFICAÇÕES POR REGIÃO

Em uma análise do panorama geral das notificações de queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos no país, observou-se que dentre as regiões brasileiras, a região Sudeste apresentou a maior frequência (%) de notificações, entre 2008 e 2012, seguida da região Sul, Nordeste, Norte, Distrito Federal e Centro Oeste consecutivamente, conforme disposto no Gráfico 3.



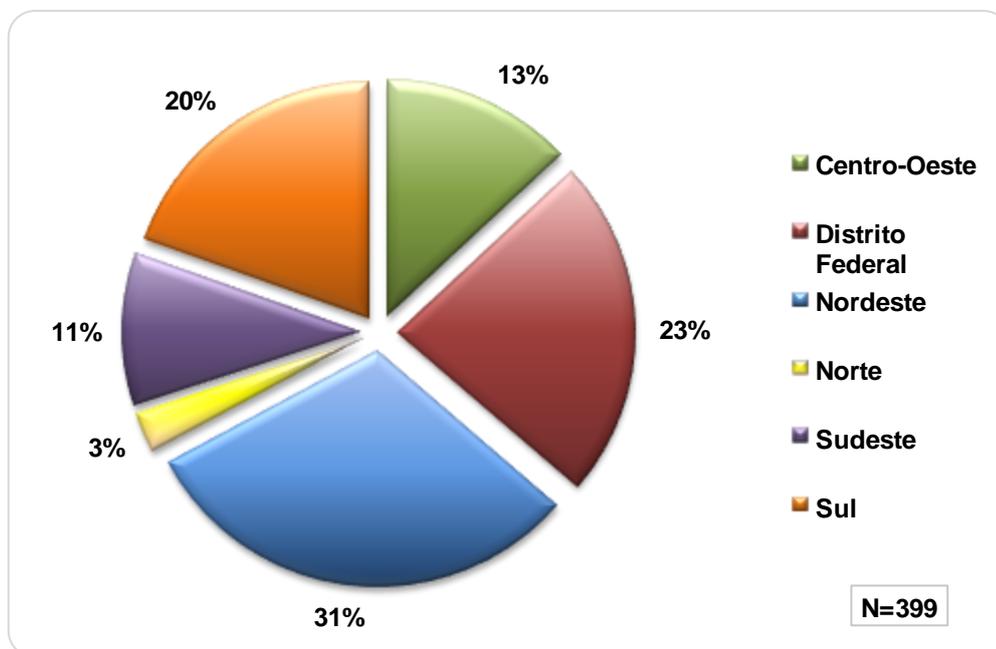
**GRÁFICO 3** - PROPORÇÃO DE NOTIFICAÇÕES DE MEDICAMENTOS POR REGIÃO. BRASIL, 2008-2012

FONTE: O autor (2013)

O Sudeste é a maior região brasileira em relação à sua população, concentrando em média, nestes últimos cinco anos, 42% da população do país de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013), o que pode ser considerado como um dos fatores que contribui para o maior número total de notificações. Além deste fator, essa região também concentra 48,9% dos hospitais vinculados à Rede Sentinela do país (ANVISA, 2013b). De acordo com dados apresentados anteriormente, esta rede é a maior responsável por notificações em farmacovigilância o que contribui consideravelmente para estes números.

Quando analisadas as notificações referentes a espécies vegetais, este cenário é bem diferente.. Apesar de o Sudeste concentrar a maior parte das indústrias produtoras de fitoterápicos, seguido da região Sul, (CARVALHO et al., 2008) esta característica não remete a ele o maior número de notificações dessa categoria. Para as notificações referentes a espécies vegetais o Nordeste se destaca em relação ao restante do país, seguido pelo Distrito Federal, Sul, Centro-Oeste, Sudeste e Norte, conforme demonstrado no Gráfico 4. Tal fato se justifica em parte pelo fato do Nordeste brasileiro incorporar mais a cultura da fitoterapia, como já considerado por Santos et al. (2011). Além de que deve ser considerado também que maior é a procura por práticas alternativas e complementares nas sociedades mais necessitadas, como já disposto por Silveira, Bandeira e Arrais (2008), no Brasil

o uso de plantas medicinais, na sua característica mais tradicional, é reflexo de crise econômica aliada ao difícil acesso da população às preparações industrializadas e por vezes mais caras, característica essa que se encaixa aos moldes socioeconômicos do Nordeste brasileiro

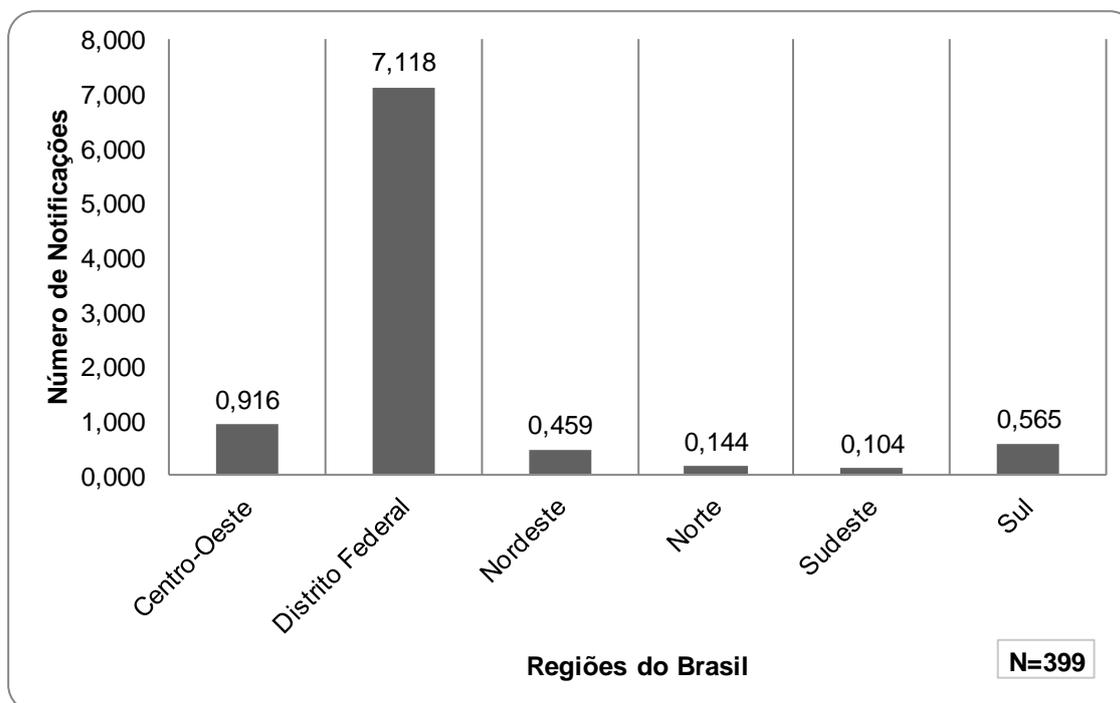


**GRÁFICO 4 - PROPORÇÃO DE NOTIFICAÇÕES DE ESPÉCIES VEGETAIS POR REGIÃO. BRASIL, 2008-2012**  
 FONTE: O Autor (2013)

Em relação à presença das indústrias de medicamentos fitoterápicos no país, em um estudo desenvolvido por Hasenclever (2009) foram identificadas 171 empresas fabricantes no Brasil, das quais apenas 25 aceitaram participar da pesquisa realizada, o que permitiu evidenciar que a localização de 50% dessas participantes está na região sudeste e a outra grande maioria na região sul. Em relação ao total das 171 empresas registradas, um pequeno número é responsável pela maior fatia do mercado, sendo que as dez primeiras colocadas entre as fabricantes de fitoterápicos são responsáveis por 33,82% dos registros de medicamentos fitoterápicos no país, ficando o restante desse percentual dividido entre as demais 161 empresas identificadas pelo estudo em questão. Os fornecedores de matérias primas seguem o mesmo padrão, sendo que de nove empresas formalmente identificadas, sete localizam-se no Estado de São Paulo, uma no Paraná e uma em Goiás.

Quando se calcula a taxa de prevalência de notificações de produtos a base de espécies vegetais por 1.000.000 de habitantes identifica-se que o Distrito Federal

destaca-se fortemente diante as outras regiões, seguido do Centro Oeste, Sul e Nordeste como demonstrado no Gráfico 5.



**GRÁFICO 5 - TAXA DE PREVALÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS/1.000.000 HABITANTES. BRASIL, 2008-2012**  
 FONTE: O Autor (2013)

Nessa análise vale destacar que no Distrito Federal (DF) está localizada a Anvisa que é o órgão regulador federal e foi responsável por 100% das notificações identificadas na região, não havendo nenhuma outra instituição notificadora de problemas referentes a produto baseados em espécies vegetais no DF no período analisado.

No Centro Oeste a Vigilância Sanitária foi a instituição notificadora majoritária, enquanto no Sul e no Nordeste as instituições englobaram empresas, farmácias, instituições de ensino, profissionais de saúde e Vigilância Sanitária, mostrando uma heterogeneidade de fonte de informações que fortalece a farmacovigilância.

Como demonstrado na Tabela 2, em uma análise anual dessas notificações de espécies vegetais por 1.000.000 de habitantes, é possível evidenciar que em todo os anos analisados as taxas de notificações foram muito baixas e o Distrito Federal ficou acima da média nacional, corroborando a grande participação da Anvisa nessas notificações e a ainda incipiente prática de notificação em fitoterapia.

**TABELA 2 - TAXA DE PREVALÊNCIA ANUAL DE NOTIFICAÇÕES DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS / 1.000.000 HABITANTES. BRASIL, 2008-2012**

Notificações a cada 1.000.000 Habitantes							
Região	Ano	2008	2009	2010	2011	2012	Média
Centro-Oeste		1,077	1,329	1,915	0,172	0,085	0,916
Distrito Federal		0,391	5,370	6,243	12,261	11,327	7,118
Nordeste		0,188	0,056	0,038	1,308	0,705	0,459
Norte		0,462	0,195	0,000	0,062	0,000	0,144
Sudeste		0,237	0,037	0,149	0,037	0,061	0,104
Sul		0,036	0,433	0,694	0,762	0,901	0,565
Brasil		0,264	0,261	0,372	0,671	0,510	0,416

N= 399

FONTE: O autor (2013)\*

Em relação à análise dos números de notificações por 1.000.000 de habitantes verifica-se que as regiões não apresentaram o mesmo padrão de crescimento no número de notificações durante os anos, estando o Sul e Nordeste mais próximos da média total brasileira no somatório dos cinco anos.

Analisando o mercado fitoterápico conforme disposto por Hasenclever (2009) é possível evidenciar que o mesmo movimentou cerca de US\$ 22 bilhões na Europa e Estados Unidos em 2002. Já em uma análise deste mercado no Brasil verificou-se que de 2003 a outubro de 2006 foram movimentados R\$ 1.840.228.655 com a venda de 122.696.549 unidades farmacêuticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). De 2006 para 2007 a indústria de fitoterápicos apresentou um crescimento expressivo aumentando tanto em número de unidades vendidas como em faturamento mostrando-se, em 2007, mais dinâmico que o mercado farmacêutico convencional (HASENCLEVER, 2009).

Já no ano de 2012 foi divulgado que o segmento da fitoterapia movimentou por volta de US\$ 44 bilhões mundialmente e US\$ 550 milhões no mercado nacional (BRASIL, 2012a).

Essa retrospectiva demonstra que apesar das baixíssimas taxas e proporções de notificações de espécies vegetais, a comercialização de produtos fitoterápicos vem crescendo no mercado, o que leva a crer que grande parte dos eventos adversos e queixas técnicas não são notificadas.

### 5.3 TIPOS DE NOTIFICAÇÃO

Dentre as notificações de espécies vegetais encontradas para o período proposto a grande maioria referia-se a relatos de queixas técnicas, como demonstrado na Tabela 3 que compara os tipos de notificações encontradas para as espécies vegetais e demais medicamentos notificados no NOTIVISA.

**TABELA 3 - COMPARAÇÃO DOS TIPOS DE NOTIFICAÇÃO A MEDICAMENTOS NO NOTIVISA. BRASIL, 2008-2012**

Tipo de notificação	Produtos a base de espécies vegetais notificados como medicamentos		Demais medicamentos notificados	
	N	%	N	%
Eventos Adversos	10	2,5	23.343	46
Queixas Técnicas	389	97,5	27.082	54
<i>TOTAL</i>	<i>399</i>	<i>100</i>	<i>50.425</i>	<i>100</i>

N= 50.824

FONTE: O autor (2013)

O tipo das notificações de espécies vegetais notificadas como medicamentos é diferente se comparado com as notificações dos demais medicamentos. Enquanto os medicamentos convencionais e demais produtos notificados como tal apresentam certa similaridade entre os números de eventos adversos e queixas técnicas, no cenário da fitoterapia aqui apresentado esses números são muito diferentes, em que as queixas técnicas aparecem cerca de 30 vezes mais que os eventos adversos para o mesmo período.

Essa diferença pode estar relacionada com a grande participação dos hospitais sentinelas nos números totais de notificações, tendo em vista que, como já descrito, a Rede Sentinela é a grande responsável pelos números expressivos de notificações de EA (Anvisa, 2012a), e, considerando o uso de produtos baseados em espécies vegetais fora do escopo hospitalar, esse perfil tende a ser diferente. O que não se pode deixar de evidenciar é que ainda é incipiente a correlação entre o uso de produtos baseados em plantas e o aparecimento de EA, o que contribui consideravelmente para essa subnotificação.

## 5.3.1 Fatores Associados ao Tipo de Notificação

Na Tabela 4 apresentam-se os resultados na análise bivariada tendo como variável dependente as queixas técnicas e os eventos adversos.

**TABELA 4 - PREVALÊNCIA DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS EVENTOS ADVERSOS E QUEIXAS TÉCNICAS E FATORES ASSOCIADOS AO TIPO DE NOTIFICAÇÃO DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS NO BRASIL, 2008-2012**

Variáveis	Tipo de notificação				Valor de p
	Evento adverso (N=10)		Queixa técnica (N=389)		
	N	%	N	%	
<b>Profissão do notificador**</b>					0,389
Informado	1	10,0	18	4,6	
Não informado	9	90,0	371	95,4	
<b>Região**</b>					0,001*
Sul/Sudeste	8	80,0	112	28,8	
Norte/Nordeste/Centro Oeste/DF	2	20,0	277	71,2	
<b>Quantidade de espécies vegetais**</b>					0,442
1	3	30,0	126	37,8	
2 ou mais	7	70,0	207	62,2	
<b>Providências**</b>					0,235
Sim	2	20,0	142	36,5	
Não informado	8	80,0	247	63,5	
<b>Possui informação do fabricante**</b>					0,000*
Sim	2	20,0	357	91,8	
Não informado	8	80,0	32	8,2	
<b>Possui outros constituintes que não são espécies vegetais**</b>					0,697
Sim	0	0	14	3,6	
Não	10	100	375	96,4	
<b>Ano de notificação**</b>					0,215
2008-2010	6	60,0	165	42,5	
2011-2012	4	40,0	224	57,6	
<b>Instituição Notificadora**</b>					0,033*
Informado	6	60,0	339	87,1	
Não informado	4	40,0	50	12,9	
<b>Localização**</b>					0,087
Informado	4	40,0	257	66,1	
Não informado	6	60,0	132	33,9	

\*p<0,05

\*\* Teste exato de Fisher

FONTE: O autor (2013)

As variáveis que foram estatisticamente significativas ao tipo de notificação foram: região das notificações, informação do fabricante e instituição notificadora.

Para essas que apresentaram diferença estatisticamente significativa foi possível notar que os Estados do Sul e Sudeste destacaram-se nas notificações referentes a eventos adversos (80%), e nas demais regiões, o destaque foi em

relação às queixas técnicas (71,2%) ( $p=0,001$ ), o que pode estar associado ao perfil de consumo da população bem como ao perfil dos profissionais notificadores.

Observado o panorama geral identifica-se que a taxa de resposta na área de farmacovigilância em fitoterapia é muito baixa, sendo que o Sul e Sudeste apresentam um perfil diferenciado em relação ao restante do país, o que merece um olhar diferenciado da Vigilância Sanitária nas ações de capacitação e compreensão destas realidades sanitárias.

Quanto à variável “possui informação do fabricante”, 80% das notificações de eventos adversos estavam incompletas, ao passo que, entre as notificações de queixas técnicas foi de apenas 20% ( $p < 0,000$ ). Com relação às instituições notificadoras, a prevalência de campos não preenchidos foi maior entre os EA (40%) comparativamente às QT (12,7%) ( $p=0,033$ ).

Um dos dados que não apresentou diferença significativa entre os tipos de notificações foi o questionamento a respeito de providências adotadas, que tanto para as QT (63,5%) quanto para os EA (80%), os campos “não informados” apareceram na maioria das notificações. Essa prevalência de falta de informação é um dos pilares mais frágeis da farmacovigilância e merece destaque.

Da mesma forma, em relação ao período de notificação, ao contrário do esperado, observou-se que não houve crescimento significativo entre os anos analisados, tanto para EA quanto QT. Do total de eventos adversos 60% foram notificados no período de 2008 a 2010 e 40% entre 2011 e 2012. Do total de queixas técnicas 42,5 % foram notificadas no primeiro período e 57,6% no período seguinte ( $p=0,215$ ), apontando para a necessidade de capacitação na área da farmacovigilância em fitoterapia, a fim de sensibilizar a população em geral a respeito do tema.

É interessante o que a Organização Mundial da Saúde dispõe a respeito do crescimento do escopo da farmacovigilância além da simples identificação de sinais relativos a segurança. É considerado, e com muita propriedade, que:

[...] a globalização, a explosão do livre comércio, a comunicação entre fronteiras e o uso crescente da Internet resultaram numa mudança do acesso a todos os medicamentos e às informações sobre eles. Essas mudanças fizeram surgir novos tipos de questões relativas à segurança, como [...] venda ilegal de medicamentos e drogas de abuso pela Internet; práticas crescente de automedicação; práticas irracionais e potencialmente inseguras de doação de medicamentos; ampla fabricação e venda de medicamentos falsificados e de baixa qualidade; uso crescente de medicamentos tradicionais fora do âmbito da cultura e uso tradicional; uso

crescente de medicamentos tradicionais e plantas medicinais com outros medicamentos com potencial para interações medicamentosas adversas. (OMS, 2002, p.7).”

Todos esses pontos discriminados pela OMS, bem como os dados referentes aos tipos de notificações e fatores associados a esses dispostos acima sugerem que vários são os motivos que podem gerar uma notificação e ações de farmacovigilância, porém esses serão incipientes se não houver as informações necessárias para uma investigação concreta e efetiva.

### 5.3.2 Queixas Técnicas

As queixas técnicas (QT) são consideradas desvios de qualidade do produto, como alteração organoléptica do medicamento, mudanças nos padrões físico químicos, presença de material estranho, ausência de comprimidos no blister, problemas de rotulagem, entre outros. Além destes problemas referentes às especificações técnicas dos produtos, também podem ser consideradas queixas técnicas, e, portanto, passíveis de notificação, investigação e tomada de ação, as irregularidades legais. Logo empresas que funcionam sem a devida Autorização de Funcionamento, produtos sem registro no órgão competente e falsificação também são abordados na farmacovigilância (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Foram identificadas, nas notificações analisadas, QT referentes a “empresa sem AFE/produto com suspeita de estar sem registro”, “Rótulo irregular”, “Desvio de qualidade do produto”, “Comércio irregular/Propaganda irregular”, “Alimento com indicação terapêutica”, “Descumprimento de interdição/suspensão de fabricação”, “Outras práticas irregulares” e “Produto difere do que foi registrado” conforme Tabela 5.

Essas descrições foram subdivididas para discussão em: problemas relacionados à legalidade do produto (“Empresa sem AFE/ Produto com suspeita de estar sem registro”, “Rótulo irregular”, “Comércio irregular/Propaganda irregular”, “Descumprimento de interdição/suspensão de fabricação” e “Produto difere do que

foi registrado”), “Desvio de qualidade do produto”, “Alimento com indicação terapêutica” e Outras práticas irregulares”.

**TABELA 5 - MOTIVOS NOTIFICADOS DE QUEIXAS TÉCNICAS PARA PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS, 2008-2012**

<b>Motivos</b>	<b>Ocorrência (N)</b>	<b>%</b>
Empresa sem AFE / Produto com suspeita de estar sem registro	189	48,6
Rótulo irregular	69	17,7
Desvio de qualidade do produto	58	14,9
Comércio irregular / Propaganda Irregular	28	7,2
Alimento com indicação terapêutica	22	5,7
Descumprimento de interdição/suspensão de fabricação	11	2,8
Outras práticas irregulares	8	2,1
Produto difere do que foi registrado	3	0,8
Evento Adverso	1	0,3
<b>Total de Queixas Técnicas</b>	<b>389</b>	<b>100,0</b>

FONTE: O autor (2013)

Dentre as análises de Queixas Técnicas, foi encontrada uma notificação descrita como “Diminuição de Pressão”. Esta descrição remete a um evento adverso, que se caracteriza por qualquer agravo à saúde do usuário decorrente do uso de uma tecnologia em saúde, neste caso o medicamento, e portanto foi considerado um evento adverso a medicamento (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Essa ocorrência aponta uma fragilidade do sistema NOTIVISA, no qual a categoria em que a notificação será inserida depende da avaliação e julgamento crítico do profissional, que no momento de notificar deve responder inicialmente se houve dano à saúde do usuário. Nesta seleção, caso se opte por “Sim”, será aberto um formulário de Evento Adverso, se a escolha for “Não” será gerado o formulário de Queixa Técnica.

Esta é uma ferramenta do sistema para separar e triar os dois tipos de enquadramento de reclamações, portanto, fica claro que o notificador é o grande responsável pela inserção correta das informações para que seja gerado o arquivo correspondente dentro do sistema e se permitam assim as análises de investigação necessárias.

A capacitação dos profissionais é essencial para a boa condução do processo, devendo estar capacitada toda a cadeia de profissionais envolvidos desde a prescrição, venda e dispensação dos medicamentos, bem como aqueles envolvidos com a notificação, avaliação e condução das investigações. Conforme Mastroianni e Varallo (2013) o grande desafio da farmacovigilância é capacitar e habilitar os usuários e os profissionais de saúde para o bom desempenho das atividades e análises pertinentes da segurança dos medicamentos disponíveis ao mercado.

### 5.3.3 Motivos de Queixas Técnicas Referentes à Legalidade do Produto

#### 5.3.3.1 *Empresa sem AFE/produto com suspeita de estar sem registro*

Um dado alarmante quanto ao cenário da fitoterapia no país é que do total de queixas técnicas relatadas no NOTIVISA referentes a espécies vegetais, **48,6% reportaram-se a “Empresa sem AFE/ Produto com suspeita de estar sem registro”**, conforme Tabela 5 anterior.

A presença de quase metade de todas as queixas técnicas relacionadas a produtos a base de espécies vegetais ter se referido a produtos com suspeita de ilegalidade no mercado corresponde numericamente a 189 notificações no período de cinco anos. Considerando que as taxas de notificação nesta área já são incipientes e muito provavelmente não correspondem à realidade do mercado, é assustador imaginar que esse número pode ser muito maior.

A presença de produtos fabricados por empresas não autorizadas e comercializados sem ao menos possuir número de registro na Anvisa, é por si só um fator de risco à população. Isso indica que não se tem conhecimento do processo produtivo daquele produto, dos controles de qualidade efetuados, das condições higiênico-sanitárias e de boas práticas da empresa produtora, bem como de outros fatores que podem influenciar na qualidade do produto final.

Nestes casos nota-se quão importante é a ação da vigilância pós mercado, a qual pode detectar a presença de produtos com essas características no mercado e desencadear ações para tentar minimizar os riscos envolvidos.

Considerando a significância dessas notificações foram analisados os fatores associados a este motivo, os quais estão dispostos na Tabela 6.

Esse número de notificações relacionadas à legalidade do produto é um despertar para outras análises mais aprofundadas. A presença de produtos sem registro e provenientes de empresas sem autorização perante os órgãos reguladores para fabricá-los é, como mencionado acima, um fator de risco para a ocorrência de outros problemas relacionados aos mesmos.

**TABELA 6 - FATORES ASSOCIADOS A NOTIFICAÇÕES DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS COM SUSPEITA DE ESTAR SEM REGISTRO OU EMPRESA SEM AFE, BRASIL, 2008-2012**

Variáveis relacionadas a Queixas Técnicas	EMPRESA SEM AFE/PRODUTO COM SUSPEITA DE ESTAR SEM REGISTRO				Valor de p
	Sim		Não		
	N	%	N	%	
<b>Profissão do notificador</b>					0,070
Informado	5	27,8	13	72,2	
Não informado	184	49,5	187	50,4	
<b>Região</b>					0,005*
Sul/Sudeste	42	37,5	70	62,5	
Norte/Nordeste/Centro Oeste/DF	147	53,1	130	46,9	
<b>Quantidade de espécies vegetais</b>					0,216
1	94	45,4	113	54,6	
2 ou mais	66	52,4	60	47,6	
<b>Providências</b>					0,000*
Sim	89	62,7	53	37,3	
Não informado	100	40,5	147	59,5	
<b>Possui informação do fabricante</b>					0,592
Sim	172	48,2	185	51,8	
Não informado	17	53,1	15	46,9	
<b>Possui outros constituintes que não são espécies vegetais</b>					0,326
Sim	5	35,7	9	64,3	
Não	184	49,1	191	50,9	
<b>Ano de notificação</b>					0,973
2008-2010	80	48,5	85	51,5	
2011-2012	109	48,7	115	51,3	
<b>Instituição Notificadora</b>					0,193
Informado	169	49,9	170	50,1	
Não informado	20	40,0	30	60,0	
<b>Localização</b>					0,081
Informado	133	51,8	124	48,2	
Não informado	56	42,4	76	57,6	

\*p<0,05

N= 389

FONTE: O autor (2013)

As variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas foram: região e providências adotadas.

A prevalência de notificações de fitoterápicos de “empresa sem AFE/produto com suspeita de estar sem registro” é maior entre os profissionais que não relataram a formação (49,5%) comparado aos que informaram a mesma (27,8%), entretanto essa diferença não é estatisticamente significativa ( $p=0,07$ ).

Quanto à região, os Estados do Norte, Nordeste, Centro Oeste e Distrito Federal apresentaram maior prevalência (53,1%) de notificações de empresas sem AFE/produto com suspeita de estar sem registro, comparativamente aos Estados do Sul e Sudeste (37,5%) ( $p=0,005$ ).

Poderia este fato estar ligado à localização da maioria das empresas de medicamentos fitoterápicos devidamente registradas na Anvisa estar localizada nessas duas regiões (Sul e Sudeste), bem como o consumo mais tradicional da fitoterapia estar enraizado nas demais localidades, ou mesmo remeter a uma subnotificação desse tipo de problema nas regiões sul e sudeste, lembrando que o sudeste pouco contribuiu com os números de notificações em fitoterapia o que pode ter influenciado nesses números.

A problemática de produtos sem registro é enfrentada há anos. Em 2003 foi identificado que cerca de 30% dos produtos comercializados na época não apresentaram os devidos registros (FREITAS, 2007). Outro fato que ocorre é o registro de medicamentos como alimentos. No Brasil, os chás, mesmo quando utilizados como medicamentos, geralmente são comercializados como alimento, dada a facilidade maior de registro (GOMES; ELPO; NEGRELLE, 2005).

Hasenclever (2009) relatou que dos 963 registros de medicamentos encontrados em sua pesquisa muitos apresentavam registro vencido, contudo estavam sendo comercializados normalmente.

Essa característica ligada ao comércio de produtos sem registro e seus devidos desfechos vão de encontro com outra variável analisada que apresentou diferença estatisticamente significativa, o fato de terem sido adotadas providências perante o fato observado. A tomada de ações nas identificações deste tipo de queixa técnica (62,7%) foi superior às situações em que não foram tomadas providências ou as mesmas não foram informadas (40,5%). Isso infere ao menos que as instituições

notificadoras e/ou órgãos reguladores se atentaram, em um percentual significativo, para a seriedade do problema e promoveram encaminhamentos aos casos.

O comércio de produto sem registro ou fabricado por empresa sem autorização para tal é uma infração sanitária conforme estabelecido por meio da Lei nº 6437/1977, sujeito a pena de “advertência, interdição, cancelamento de autorização e de licença, e/ou multa” prevista em todo o território nacional (BRASIL, 1977, Art. 10).

#### *5.3.3.2 Comércio irregular/propaganda irregular*

Outra prática relacionada à legalidade, e inter-relacionada ao fato de muitas notificações apontarem para empresa sem AFE/produto com suspeita de estar sem registro, é a detecção de comércio irregular/propaganda irregular de produtos a base de espécies vegetais, correspondendo a 7,2% das 389 QT, conforme Tabela 5 supramencionada.

A crescente utilização da fitoterapia e as altas taxas de crescimento de mercado, como já apresentado, tem contribuído para o despertar de interesse neste setor, seja por empresas sérias e responsáveis mas também por um nicho da sociedade que se aproveita de situações de crescimento econômico favorável.

A internet, apesar de seus inúmeros benefícios, acaba também por contribuir negativamente nestas situações, uma vez que facilita a venda descontrolada de medicamentos entre as fronteiras, bombardeando informações de todos os graus a respeito desses produtos. As propagandas e o comércio disseminado, sem restrições da veiculação de informações, acaba por comprometer a assistência e segurança do paciente, além de contribuir consideravelmente com a automedicação, venda lícita e ilícita de produtos e excesso de prescrições por exigência dos próprios pacientes (OMS, 2002).

A responsabilidade sobre a veiculação de informações ilegais e impróprias, além de ser monitorada pela Anvisa como já ocorre por meio de suas áreas específicas, deve ser compartilhada com a própria mídia, a qual deve ser incentivada a reproduzir informações da área da saúde com objetividade e confiabilidade (OMS, 2002).

Todo este perfil de acesso a informação e aos próprios medicamentos remete a uma nova avaliação sobre a percepção que os pacientes têm de segurança e quais são os danos para os quais eles se mostram preparados a aceitar para os diferentes produtos (OMS, 2002).

Este conhecimento se faz essencial uma vez que são os usuários/pacientes os primeiros, dentro da cadeia da farmacovigilância, responsáveis pelo início do ciclo. São os consumidores que farão a escolha pela aquisição de um produto regular, e depois disso podem detectar inicialmente uma queixa técnica no produto adquirido, bem como são eles que irão relatar o uso de produtos baseados em espécies vegetais aos profissionais de saúde. Porém, se este paciente visualiza este tipo de produto como sendo inócuo, ele provavelmente não fará julgamento de risco vinculado a ele e o relato não ocorrerá, prejudicando toda a cadeia de detecção e avaliação de problemas que é o foco da vigilância pós mercado.

#### *5.3.3.3 Rótulo irregular*

Outra prática que contribuiu com aproximadamente 18% das notificações de queixas técnicas foi a presença de rótulo irregular, considerados os casos em que encontraram produtos sem identificação de fabricante, sem número de registro, alegações terapêuticas diversas, composição indicada diferente da composição real do produto, entre outros. Dentre essas notificações de rótulos sem número de registro ou indicação de produto dispensado de registro, muitas, após analisadas, poderão indicar que os produtos comercializados estão sem os devidos registros, aumentando ainda mais o percentual desse tipo de problema relatado acima.

Para as drogas vegetais notificadas junto à Anvisa as informações permitidas de constarem nas embalagens estão previstas na Resolução RDC nº 10/2010, em que em seu Anexo I estão dispostas as alegações permitidas e as informações adicionais em embalagem (BRASIL, 2010b).

Também quando as plantas medicinais são utilizadas como alimento, no caso de chás, inadequações na rotulagem ocorrem. O estudo de 19 marcas de chá de capim-limão por Gomes; Negrelle e Rucker (2005) oriundas dos três estados da região sul e de São Paulo detectou que a incorreção mais frequente referia-se a

denominação de venda ou nome específico, neste caso o nome científico da espécie estava incorreto, inclusive na própria legislação vigente à época da pesquisa.

Para os medicamentos fitoterápicos todas as informações de rotulagem devem ser enviadas para análise e aprovação da Anvisa junto com a documentação de peticionamento de registro conforme determina a Resolução RDC nº 14/2010 (BRASIL, 2010a).

O fato de fazer propaganda de produtos sob vigilância sanitária contrariando a legislação vigente, bem como rotular estes produtos contrariando as normatizações estão descritos como infração sanitária prevendo respectivamente pena de “advertência, proibição de propaganda, suspensão de venda, imposição de mensagem retificadora, suspensão de propaganda e publicidade e multa”, e “advertência, inutilização, interdição, e/ou multa” para cada uma das infrações cometidas (BRASIL, 1977, Art. 10).

#### *5.3.3.4 Demais práticas ilegais identificadas*

Em complementação ainda foram identificadas notificações referentes a produtos com composição diferente do que foi registrado (0,8%); ações de descumprimento de interdição/suspensão de fabricação (2,8%) e outras práticas irregulares (2,1%), dentre essas últimas com uma identificação de falsificação de produto.

Essas ações também configuram infrações sanitárias de acordo com a Lei nº 6437/1977 que prevê penalidades para alteração de processo de fabricação e modificação de seus componentes sem as devidas autorizações, bem como o descumprimento de medidas e atos emanados das autoridades competentes, além de fraude e falsificação do produto (BRASIL, 1977).

Nota-se ao final que a maioria das queixas técnicas de produtos baseados em espécies vegetais refere-se a transgressões legais da normatização brasileira, que somadas representam quase 80% das notificações de QT no período.

Essa característica peculiar ligada aos produtos com base em espécies vegetais corrobora os dados de Perfeito (2011) e Hasenclever (2009) que relatam a dificuldade que o setor regulado revela quanto às exigências legais na área da fitoterapia, bem como demonstra ainda mais a necessidade de aprimoramento e capacitação nesta área.

#### 5.3.4 Desvio de qualidade do produto

Foram evidenciadas 58 notificações referentes a “Desvio de qualidade”, englobando queixas relacionadas a resultados insatisfatórios para os testes de qualidade realizados por laboratórios oficiais e principalmente problemas com a integridade física do produto.

Os fornecedores de matérias primas constituem parte essencial do processo produtivo dos fitoterápicos. E, portanto, interferem diretamente na qualidade do produto final. Gomes (2003) identificou em seu estudo que a falta de qualificação era uma constante nos diversos elos da cadeia produtiva de plantas medicinais, o que gerava repercussão no produto final comercializado. Segundo Hasenclever (2009), com base no estudo realizado, identificou-se que falta qualificação dos produtores e fornecedores primários, bem como controle de qualidade mais acirrado das plantas que servem como base para o processo produtivo, principalmente no que se refere a produtores brasileiros.

#### 5.3.5 Alimento com indicação terapêutica

Dentre as queixas relatadas, conforme demonstrado acima, houve um grande percentual de relatos de queixas técnicas por “Alimento com indicação terapêutica” (5,6%). Estes relatos, somados à variedade de espécies vegetais consideradas alimentos e notificadas como medicamentos, evidenciam uma grande lacuna do conhecimento no que se refere ao tênue limite entre um alimento e uma planta

medicinal, e até mesmo entre diferentes categorias dentro da fitoterapia, o que muitas vezes leva a enquadramentos errôneos, vendas irregulares, indicações terapêuticas indevidas e outras práticas irregulares que podem levar a prejuízo dos usuários.

Hasenclever (2009, p.14) descreve que existem duas vertentes relacionadas ao comércio e uso da fitoterapia no mundo, uma ligada ao ideal europeu onde a grande maioria dos produtos à base de plantas são consideradas medicamentos e portanto baseados em evidências de qualidade, eficácia e segurança, e outra corrente ligada à prática dos Estados Unidos onde, desde 1994, as espécies vegetais podem ser comercializadas sem registro uma vez que são consideradas suplementos alimentares, logo sem exigências a respeito de informação de sua eficácia terapêutica.

Tão vasta é essa lacuna que a Organização Mundial da Saúde remete muitas das dificuldades na área da fitoterapia ligadas à existência de uma “zona ambígua entre alimentos e medicamentos, em que se enquadra um número crescente de produtos fitoterápicos” (OMS, 2002, p. 22).

Esse panorama de dificuldade e ambiguidade, muito amparado também pelas diferenças de regulamentações nos outros países, já avançaram bastante no campo regulatório brasileiro, e hoje, o país além de ter regulamentado com mais criticidade a produção e registro de fitoterápicos, também procura evoluir nos embasamentos e subsídios legais que favoreçam a prática correta de mercado, desde a matéria-prima até o produto final.

No que tange as lacunas dentro das próprias áreas da fitoterapia, a Anvisa publicou recentemente em sua página duas Consultas públicas voltadas à área da fitoterapia e que visam fortalecer o conceito e uso dessa prática no país. Foram instituídas a Consulta Pública nº 34/2013, que propõe a criação da categoria dos produtos tradicionais fitoterápicos e o aumento da lista de referências bibliográficas para o embasamento do registro de fitoterápicos de 35 para 71 obras, e a Consulta Pública nº 35/2013, que trata do “Guia de Orientação para o Registro de Medicamentos Fitoterápicos e a Notificação e Registro de Produtos Tradicionais Fitoterápicos”, o qual poderá ser utilizado para que as empresas se orientem a respeito da norma e disponham corretamente seus produtos no mercado (Anvisa, 2013a).

### 5.3.6 Eventos Adversos

No Quadro 3 estão demonstrados os eventos adversos e as respectivas espécies vegetais notificadas. Nota-se que os eventos adversos corresponderam a 2,5% do total, muito incipiente se comparado ao número de queixas técnicas. O perfil dos notificadores, como já abordado acima, é um dos fatores que contribuem para a subnotificação referente aos eventos adversos. No Brasil, conforme Mastroianni e Varallo (2013), os hospitais sentinela são responsáveis por mais de 60% das notificações de eventos adversos, porém, a maioria dos medicamentos são consumidos a nível ambulatorial, como no caso das espécies vegetais, e isso contribui para que os eventos adversos passem despercebidos e quase nunca notificados.

<b>Espécie vegetal</b>	<b>Evento Adverso</b>
<i>Tribullus terrestris</i>	Anemia hemolítica Insuficiência Renal Aguda
<i>Cimicifuga racemosa</i>	Complicações hepáticas
<i>Piper methysticum</i>	Complicações hepáticas
<i>Glycine max</i>	Dano da visão
<i>Calendula officinalis</i> <i>Matricaria chamomilla</i>	Dermatite
<i>Morus alba L.</i> <i>Linum usitatissimum</i> <i>Glycine max</i>	Dor gastrointestinal
<i>Passiflora alata</i> <i>Erythrina mulungu Mart.</i> <i>Crataegus oxyacantha</i>	Febre
<i>Caralluma fimbriata</i>	Taquicardia
<i>Centella asiatica</i>	Tontura
<i>Hedera helix</i>	Tontura
<b>N=10</b>	

**QUADRO 3 - EVENTOS ADVERSOS A PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS DESCRITOS NO NOTIVISA. BRASIL, 2008-2012**  
 FONTE: O autor (2013)

Na análise das notificações de eventos adversos é possível identificar a presença de 14 espécies vegetais diferentes totalizando 10 produtos notificados, dos quais sete são baseados em uma única espécie vegetal ( *Tribullus terrestris*, *Cimicifuga racemosa*, *Piper methysticum*, *Glycine Max*, *Caralluma fimbriata*, *Centella asiática* e *Hedera helix*) e três compostos por duas espécies ou mais (*Calendula officinalis* com *Matricaria chamomilla*; *Morus Alba* com *Linum usitatissimum* e *Glycine Max*; e *Passiflora alata* com *Erythrina mulungu Mart.* e *Crataegus oxyacantha*).

A ocorrência de eventos adversos com o consumo de plantas é possível, assim como nos produtos sintéticos, uma vez que também estão sujeitos a biotransformação no organismo e conseqüentemente promovem a formação de metabólitos ativos que podem possuir potencial tóxico (SALVI; HEUSER, 2008).

Um estudo desenvolvido na Itália com 1063 mulheres, 47% das pacientes avaliadas revelaram fazer uso de tratamento com produtos baseados em espécies vegetais, totalizando 73 espécies diferentes utilizadas. Desse total de pacientes aproximadamente 10% indicou a ocorrência de eventos adversos, sendo que em alguns casos esses eventos culminaram na hospitalização da paciente, sendo que em 61,7% das ocorrências o evento não foi relatado ao profissional de saúde (CUZZOLIN; ZAFFANI; BENONI, 2006). Essa informação corrobora a existência de subnotificação de EA nesta área, bem como a sensação de inocuidade dos usuários frente ao uso de espécies vegetais.

O Quadro 4 sumariza alguns dos eventos comuns ao uso de espécies vegetais relatados na literatura, em que muitas vezes aparecem nas doses recomendadas para a finalidade em que se propõe, e em outras tantas a substância ativa ainda não foi identificada (SALVI; HEUSER, 2008).

Espécie vegetal	Evento adverso
<i>Aloe vera</i>	Diarreia (via oral)
<i>Camellia sinensis</i>	Hepatotoxicidade
<i>Ginkgo biloba</i>	Alterações gastrointestinais Inibição da agregação plaquetária
<i>Hypericum perforatum</i>	Síndrome serotoninérgica Alterações gastrointestinais Efeito anticolinérgico
<i>Piper methysticum</i>	Dificuldade visual Hepatite Antagonismo dopaminérgico
<i>Strychnos nux-vomica</i>	Excitabilidade neuronal Contrações musculares
<i>Valeriana officinalis</i>	Sedação excessiva Cefaléia Hepatite

**QUADRO 4 - EVENTOS ADVERSOS COMUNS A ESPÉCIES VEGETAIS**  
 FONTE: O autor (2013), adaptado de Salvi e Heuser (2008)

Mastroianni e Varallo (2013) reportam um estudo realizado pelo programa de Farmácia Clínica do Departamento de Ciências Farmacêuticas de La Facultad de Química da Universidad de Montevideu em que foi identificado que 30% dos pacientes entrevistados para cada uma das doenças abordadas (hepatopatia, transplante renal/pancreático e sorologia positiva para HIV) usavam ou já haviam usado uma ou mais plantas medicinais. Nesta abordagem foi detectado que alguns dos eventos foram decorrentes da interação entre a planta e o medicamento convencional e outros foram os responsáveis pela hospitalização dos pacientes.

A interação medicamentosa é um dos fatores que contribuem consideravelmente para a ocorrência de eventos adversos. A ingestão simultânea de espécies vegetais e medicamentos convencionais pode provocar alteração significativa no efeito, uma vez que administrados em conjunto podem interferir na absorção ou biotransformação dos mesmos, promovendo sinergia ou antagonismo de ações (SALVI; HEUSER, 2008).

Apesar de as reações adversas a espécies vegetais serem relatadas, ainda há poucas evidências de suas ocorrências e dos fatores envolvidos como dose,

intervalo, interações, faixa etária e co-morbididades (SALVI; HEUSER, 2008; MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Nesse contexto as notificações aparecem como ferramenta essencial para o conhecimento dos eventos bem como dos fatores que contribuíram para sua ocorrência e que podem influenciar diretamente na resposta obtida.

Salvi e Heuser (2008, p. 18) relatam que quando há suspeita de eventos adversos relacionados a espécies vegetais é primordial que as agências reguladoras sejam notificadas, uma vez que essa prática permite a manutenção da “vigilância continuada sobre o perfil da resposta de fitoterápicos em populações específicas e sobre interações potenciais de risco”.

Os eventos adversos relacionados a espécies vegetais podem ser oriundos de fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo respectivamente ligados à constituição própria da planta, ou provenientes de problemas relativos a boas práticas de manipulação e produção como falha na identificação botânica, falta de padronização de lote, contaminação do produto, adulteração, e preparação, dosagem ou identificação incorretas são fatores que podem ocasionar problemas ao usuário (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Além dos danos ao paciente as reações adversas a medicamentos promovem um aumento no número de admissões hospitalares e em cerca de 1% dos casos podem levar à morte, logo, sua prevenção é essencial tanto para a qualidade de vida dos pacientes quanto para o sistema de saúde que gastaria menos com os tratamentos recorrentes advindos da ocorrência das RAM, as quais contribuem com cerca de 5 a 10% do total dos custos hospitalares. O tratamento dessas reações, além de ser oneroso para o sistema de saúde poderia ser evitado (FREITAS; ROMANO-LIEBER, 2007; CAPUCHO; CARVALHO; CASIANI, 2012; MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Como resumidamente destacado por Silveira, Bandeira e Arrais (2008), é comprovada a existência de eventos adversos associados a plantas, bem como admissões hospitalares ocasionadas pelo uso de espécies vegetais, seja por uso indiscriminado ou eventos adversos propriamente associados. Os autores destacam que nos Estados Unidos, de 1993 a 1998, 101 mortes associadas ao uso de suplementos dietéticos foram relatadas, lembrando que lá os produtos a base de espécies vegetais não são considerados medicamentos e portanto ficam fora de um

sistema de farmacovigilância efetivo como dos demais medicamentos. Reportam também que, em 2002, foram evidenciados 25 casos de toxicidade hepática na Alemanha e Suíça, incluindo casos de cirrose, hepatite e falência renal associado ao uso de plantas, bem como relato de caso de transplante hepático em uma mulher jovem que fazia uso de produto com kava-kava (*Piper methysticum*). Tais evidências são necessárias para subsidiar a necessidade de atenção para o uso de produtos a base de espécies vegetais, assim como de qualquer outro produto, neste caso os medicamentos, que podem apresentar efeitos não desejados com o seu uso.

Esse é o propósito da farmacovigilância, identificar possíveis problemas e desencadear ações para evitar futuros prejuízos à saúde da população.

Na Tabela 7 está representada uma análise sumarizada de todas as variáveis relacionadas aos eventos adversos e consideradas no Formulário de coleta de dados II. As variáveis referiam-se a informações consideradas importantes para uma boa investigação da notificação, e foi avaliado, além do conteúdo das mesmas, o fato de elas terem sido relatadas pelo notificador ou corresponderem a campos ignorados pelo mesmo, classificados como “não informados”.

**TABELA 7 - VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS EVENTOS ADVERSOS AOS PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS DESCRITOS NO NOTIVISA. BRASIL, 2008-2012**

Variáveis relacionadas		Frequência (N)	Percentual (%)
Idade		41 (Média)	15,5 (dp)
Sexo	Feminino	10	100
	Masculino	0	0
Raça	Branco	4	40
	Não informado	6	60
História clínica do paciente	Sim	1	10
	Não/Não informado	9	90
Evento descrito na bula	Sim	3	30
	Não	2	20
	Não informado	5	50
Evento descrito na literatura	Sim	4	40
	Não	1	10
	Não informado	5	50
Gravidade	Grave	6	60
	Não grave	4	40
Informação da dose utilizada	Sim	6	60
	Não informado	4	40
Informação da forma farmacêutica	Sim	9	90
	Não informado	1	10
Informação da indicação do produto	Sim	5	50
	Não informado	5	50
Informação do fabricante	Sim	2	20
	Não informado	8	80
Informação do lote	Sim	3	30
	Não informado	7	70
Informação da validade	Sim	3	30
	Não informado	7	70
Dados do notificador	Sim	1	10
	Não informado	9	90
Medicamentos descritos como suspeitos	Um	9	90
	Três	1	10
Providências adotadas	Sim	5	50
	Não/Não informado	5	50
Forma de orientação para uso	Prescrição médica/ odontológica	4	40
	Automedicação	3	30
	Outros	2	20
	Não informado	1	10
Houve comunicação à indústria	Sim	2	20
	Não	6	60
	Não informado	2	20
Evento	Dano da visão	1	9,1
	Dermatite	1	9,1
	Dor gastrointestinal	1	9,1
	Febre	1	9,1
	Complicações hepáticas	2	18,1
	Insuficiência Renal Aguda*	1	9,1
	Anemia hemolítica *	1	9,1
	Taquicardia	1	9,1
Tontura	2	18,1	

\* Eventos distintos descrito para o mesmo produto.

N= 10

FONTE: O autor (2013)

A idade média dos pacientes que fizeram uso de produtos a base de espécies vegetais e apresentaram algum tipo de evento foi de 41 (dp=15,5), mostrando uma grande heterogeneidade desta variável analisada, o que indica que o uso da fitoterapia abrange diferentes faixas etárias de pacientes.

Quanto ao sexo foi verificado que 100% dos eventos detectados ocorreram no sexo feminino. Esse dado corrobora o disposto por Mastroianni e Varallo (2013) que citam o sexo feminino entre os fatores de risco associado à ocorrência de reações adversas a medicamentos. Alguns aspectos são relatados como as características hormonais e a diferença cultural entre os gêneros onde o sexo feminino, mais consciente no processo de autocuidado, frequenta mais as consultas médicas e faz mais uso de medicamentos que o sexo masculino.

Em uma grande parte das notificações identificadas para eventos adversos não foram adicionadas informações essenciais relacionadas aos produtos, como lote e fabricante. Esses dados são essenciais para que haja uma ação eficaz no mercado, pois sem conhecer o lote do produto e seu fabricante muitas vezes não é possível identificar o problema e conseqüentemente não são tomadas ações resolutivas.

Como já descrito anteriormente, um ponto que desperta atenção e indica mais um ponto de fragilidade das notificações é a falta dos dados do notificador em 90% das notificações de eventos adversos, o que prejudica o fechamento do ciclo da notificação e impossibilita o contato pelos órgãos reguladores com este profissional caso haja alguma dúvida importante para a conclusão das ações.

Quanto à gravidade dos eventos notificados 60% foram notificados como reações graves e 40% reações não graves. São considerados eventos adversos graves aqueles que resultam em óbito, ameaça a vida, hospitalização ou prolongamento desta, incapacidade significativa, anomalia congênita e/ou apresente efeitos clinicamente importantes, já as não graves correspondem às demais que não estão incluídas em nenhum desses critérios (Anvisa, 2013c).

As reações graves identificadas subdividiram-se, nos casos notificados conforme descrito pelo próprio notificador no sistema, em eventos que promoveram ou prolongaram a hospitalização, desencadearam efeitos clinicamente importantes ou provocaram ameaça à vida. Este último ponto é de extrema relevância, pois a mortalidade relacionada ao uso de medicamentos, apesar de ser baixa, é um dos

critérios críticos de segurança dos produtos e pode culminar com a retirada do produto do mercado (MASTROIANNI; VARALLO, 2013, p.76). Essas ações, porém, só são desencadeadas com eficácia quando for possível compreender o evento ocorrido e todos os fatores relacionados, e para tanto é necessário que haja uma detecção adequada, notificação completa e fidedigna, e avaliação por parte do setor regulatório.

Outro fator que se mostra preocupante neste cenário é que para metade dessas notificações (50%) não foram adotadas providências ou as mesmas não foram informadas no sistema, impossibilitando identificar quais foram os desfechos locais após a identificação do evento, e, permitindo que se entenda que para metade dos casos não foram tomadas ações imediatas de controle.

Dentre essas dez notificações, apenas uma (1%) apresentava informação de se ter conhecimento da história clínica do paciente. O conhecimento da história clínica é uma das informações imprescindíveis para o relato de EA, sendo necessário, para uma investigação efetiva e resolutiva, conhecer patologias de base, comorbidades, alergias medicamentosas e outros fatores associados (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

A falta dessas duas informações prejudica a avaliação da notificação, em que, por um lado, é preciso se fazer uma relação de causalidade de um evento com um medicamento sem ao menos conhecer as comorbidades associadas/história clínica do paciente, e por outro, revela que apesar de detectada a ocorrência de eventos graves não foram adotadas providências, ou ao menos não foram informadas na notificação. Esta incipiência gera um ciclo não resolutivo dentro da farmacovigilância.

A análise de causalidade, tão importante citada acima, é o último propósito da farmacovigilância que contribui para as análises de risco benefício e configura um instrumento auxiliar no processo de fiscalização e regulamentação do mercado farmacêutico (MASTROIANNI; VARALLO, 2013, p.59).

Mastroianni e Varallo (2013) relatam, com base nos dados apresentados pela OMS (2004), alguns dos aspectos considerados importantes para uma investigação de farmacovigilância, denominados como “Critérios mínimos (informações imprescindíveis) e dados necessários para o relato de reação adversa a medicamento e erros de medicação” e dentre eles, neste caso para notificação de RAM, estão as informações sobre o paciente; sobre o evento detectado, incluindo

detalhes de sinais e sintomas, evolução, alteração de exames e necessidade de tratamento; sobre o medicamento suspeito, e neste caso relatar o fármaco, dose, via de administração, posologia, indicação de uso, prazo de validade, lote e fabricante; sobre os medicamentos concomitantes e sobre o notificador, com informações mínimas de nome, profissão, contato e data da notificação. Tal colocação corrobora a necessidade de uma notificação adequada e completa, para que sejam possíveis as ações efetivas.

Estima-se que aproximadamente apenas cerca de 5% das RAM são notificadas mundialmente e um dos principais fatores limitantes à efetividade da farmacovigilância é a subnotificação, o que acaba por limitar as avaliações de risco do medicamento e gerar atrasos na emissão de sinais de risco, e que por vezes provoca repercussão na saúde pública (HERDEIRO et al., 2012).

Corroborando a importância da prática da notificação de eventos adversos e a necessidade do conhecimento da ferramenta da farmacovigilância, Bonneterre (2012) desenvolveu um estudo com base na identificação e comparação de sete modelos de farmacovigilância na França, e concluiu que apesar de diferenças entre eles a ideia central e os resultados giram sempre em torno da detecção adequada do evento, o relato fidedigno do mesmo e uma boa avaliação. Ele dispõe que há inúmeras razões pelas quais uma doença não é identificada em tempo oportuno ou potenciais efeitos adversos não são considerados, e dentre essas razões está a vigilância inadequada por parte da população, o que inclui tanto os usuários de medicamentos quanto os profissionais, o que impede de se realizar uma detecção precoce e poder fazer um gerenciamento adequado dos riscos envolvidos. É também considerado que poucos são os produtos que possuem todos os seus efeitos detectados nos estudos clínicos preliminares à venda, e que portanto, para uma detecção precoce de eventos adversos, o primeiro e mais importante passo é a capacitação, incremento das habilidades em se detectar estes casos, reportá-los adequadamente e permitir assim uma avaliação consistente e resolutiva.

Cabe ressaltar que com o passar dos anos e aprimoramento da fitoterapia, o uso de espécies vegetais como fonte terapêutica ganhou representatividade no mercado e na ciência. Buscou-se, por meio de regulamentações legais e instrumentos técnicos, controlar os processos envolvidos na fabricação e uso desses produtos, em que os mesmos passam por etapas que visam garantir ao final

formulações com indicações de uso seguro e adequado, a fim de fornecer os resultados desejados, envolvendo neste processo conhecimento de química orgânica, fitoquímica, farmacologia e farmacotécnica, por exemplo (SANTOS et al., 2011).

O grande foco é justamente garantir um uso seguro e adequado destes produtos para que os mesmos possam garantir sua permanência exitosa no quadro terapêutico nacional, e mundial, como tem sido o objetivo da OMS, que demonstra interesse em melhorar as condições que garantam qualidade, segurança e eficácia dos fitoterápicos focando seu uso principalmente nos países em desenvolvimento, e do Ministério da Saúde que estabeleceu políticas ao longo dos anos a fim de evitar efeitos irracionais que possam ser causados pelo mau uso desta modalidade terapêutica e estabeleceu de diversas formas sua inserção no Sistema único de Saúde brasileiro (SANTOS et al., 2011) . É preciso, portanto, para garantir a produção e uso seguros destes produtos, profissionais capacitados, que compreendam a química, toxicologia e farmacologia das plantas medicinais e princípios ativos, sem desconsiderar o conhecimento popular, e que se atentem para a ocorrência de problemas relacionados ao uso dos mesmos, a fim de propiciar investigações pertinentes e gerar respostas efetivas, mesmo que esses problemas ocorram em menores proporções que os relacionados a outros medicamentos.

#### 5.4 PERFIL DOS NOTIFICADORES DE EVENTOS ADVERSOS E QUEIXAS TÉCNICAS DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS NOTIFICADOS COMO MEDICAMENTO

As notificações referentes a produtos a base de espécies vegetais apresentaram um perfil heterogêneo quanto a profissional notificador, local de identificação do evento e instituição notificadora como visualizado na Tabela 8.

**TABELA 8 - PERFIL DOS NOTIFICADORES DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS NOTIFICADOS COMO MEDICAMENTO NO NOTIVISA. BRASIL, 2008-2012**

Variáveis relacionadas ao perfil do notificador		Frequência (N)	Percentual de ocorrência (%)
Profissão do notificador	Farmacêutico	14	3,5
	Médico	2	0,5
	Enfermeiro	1	0,3
	Técnico em farmácia	2	0,5
	Não informado	380	95,2
Local de identificação	Estabelecimento de saúde	88	22,1
	Residência	26	6,5
	Outro	147	36,8
	Não informado	138	34,6
Instituição notificadora	Anvisa	161	40,4
	Empresa fabricante/ distribuidora/ importadora/ transportadora	1	0,3
	Farmácia/ drogaria	6	1,5
	Profissional de saúde	1	0,3
	Serviço de saúde	13	3,3
	Universidade/ Instituição de ensino	2	0,5
	Vigilância Sanitária	161	40,4
	Não informado	54	13,5

N=399

FONTE: O autor (2013)

Quanto ao profissional notificador, considerando os campos informados, o farmacêutico se destacou frente aos demais profissionais em número de notificação. Essa afirmativa corrobora dados a respeito do tema, que evidenciam que apesar da divulgação que vem ocorrendo em torno do eixo da farmacovigilância entre os profissionais de saúde o farmacêutico ainda é o principal notificador tanto em análises regionais como nacionais (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2012, HRDEIRO et al., 2012).

Foram detectadas ainda outras classes profissionais responsáveis por essas notificações, como médicos, técnicos em farmácia e enfermeiros, o que é essencial para o desenvolvimento multiprofissional da farmacovigilância.

O médico era o profissional considerado apto a identificar e promover ações de farmacovigilância, porém a prática multiprofissional nesta área é essencial para que se aumentem as chances de detectar precocemente problemas relacionados aos medicamentos. Esse envolvimento permite que os diversos profissionais se atentem a outros parâmetros que podem estar associados às causas do problema identificado, além de simplesmente o diagnóstico, desde o armazenamento inadequado do produto até a farmacoterapia utilizada (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

A informatização do sistema de notificações, além das estratégias de divulgação do programa NOTIVISA foram alguns dos pontos que contribuíram para aumentar a categoria de profissionais notificadores, porém ressalta-se ainda a necessidade iminente de uma inserção efetiva dos profissionais da saúde nessa prática, com capacitação para o bom desenvolvimento das ações, afim de que haja disseminação da cultura da notificação na busca de um gerenciamento de risco sanitário efetivo (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2012).

É preciso, nesse contexto, retirar a imagem negativa atribuída a uma notificação, e criar sistemas que permitam que as informações obtidas a partir dela sejam usadas essencialmente para aplicações construtivas, no entendimento do problema e abertura para apresentação de soluções (OMS, 2002).

Mastroianni e Varallo (2013) dispuseram que as ações que constituem os pilares da farmacovigilância, ou seja, a identificação, avaliação e prevenção de eventos adversos a medicamentos, estão embasadas no compromisso ético dos profissionais de saúde, considerando que a avaliação em torno da segurança dos medicamentos promove, direta ou indiretamente, a melhora da assistência à saúde. Dessa forma consideram que todos os profissionais da saúde no país são aptos a participarem das atividades de monitoramento pós mercado.

Os locais de identificação dessas ocorrências foram categorizados como aparecem no sistema, e subdividem-se em estabelecimento de saúde, residência e outro, sendo esta última categoria a que numericamente mais identificou o problema, aproximadamente 37% do total. O local de identificação do evento adverso ou queixa técnica não é exatamente o local onde a notificação foi efetuada, portanto existe um campo para esta identificação da instituição notificadora.

Os dados obtidos indicaram que mais de 80% das notificações de produtos a base de espécies vegetais foram oriundas do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, podendo ser a nível municipal, estadual ou federal (Anvisa). Os serviços de saúde, apesar de aparecer em segundo lugar dentre as notificações que possuíam esta informação, contribuíram com apenas 3,3% do total, ficando o restante distribuído entre farmácias/drogarias, empresas, instituições de ensino e profissional de saúde.

Diferente do cenário esperado para a instituição notificadora, onde os hospitais frequentemente apresentam destaque, na análise das notificações de espécies vegetais isso não se repete.

Na obra de Capucho, Carvalho e Cassiani (2012), bem como no Boletim divulgado pela Anvisa no mesmo ano (Anvisa, 2012a), os hospitais foram referência em número de notificações, destacando-se imensamente frente às demais instituições. Toda essa característica deve-se muito ao fato de que houve um grande incentivo e fortalecimento da Rede Sentinela no país desde sua implantação, colaborando para que essas instituições contribuíssem em grande número para o percentual de notificações do país.

Em relação às espécies vegetais esse panorama é diferenciado uma vez que a fitoterapia não é terapia de elenco a nível hospitalar e ambulatorial, não caracterizando portanto o escopo de produtos presentes nesses locais.

A insuficiência existente da prática da farmacovigilância no setor da fitoterapia é evidenciada, além de outros fatores, pela própria desestrutura do mercado produtor.

Freitas e Romano-Lieber (2007) identificaram na pesquisa realizada no estado de São Paulo que 44,44% das empresas que declararam não possuir sistema implementado de farmacovigilância se justificaram por “Produzir fitoterápicos, produtos oficinais e suplementos alimentares e não produtos farmacêuticos propriamente ditos”.

A notificação por parte das empresas, nesta área de produtos, foi identificada como muito incipiente dentre as instituições notificadoras informadas. Sabe-se que muitos setores das empresas apresentam resistência quanto aos benefícios a farmacovigilância, uma vez que não identificam essa prática como algo positivo, tanto do ponto de vista ético, legal, científico e comercial, podendo ao final além de

garantir a segurança de seus produtos, incrementar a qualidade dos mesmos e assegurar a confiança dos usuários (FREITAS; ROMANO-LIEBER, 2007).

## 5.5 ESPÉCIES VEGETAIS NOTIFICADAS

Do total de 399 notificações de produtos a base de espécies vegetais, foi analisada a composição individual daquelas que possuíam esta informação relatada, sendo, portanto excluídas as compostas por mais de 5 espécies vegetais e aquelas “não informadas/informações insuficientes”, totalizando uma população com N=309, sendo ao final identificadas 143 espécies vegetais diferentes, as quais foram citadas de 1 a 29 vezes nas notificações de queixas técnicas e eventos adversos, o que totalizou 504 citações como disposto na Tabela 9.

**TABELA 9 - PREVALÊNCIA DAS ESPÉCIES VEGETAIS E RESPECTIVAS CITAÇÕES NAS NOTIFICAÇÕES DE QT E EA, 2008-2012**

Espécies Vegetais	Citações		Espécies Vegetais	Citações		Espécies Vegetais	Citações	
	N	%		N	%		N	%
<i>Ginkgo biloba</i>	29	5,8	<i>Zingiber officinalis</i>	2	0,4	<i>Ginseng Panax</i>	1	0,2
<i>Aesculus hippocastanum</i>	21	4,2	<i>Mentha piperita</i>	2	0,4	<i>Bowdichia virgilioides</i>	1	0,2
<i>Cynara scolymus</i>	20	4,0	<i>Campomanesia guaviroba</i>	2	0,4	<i>Baccharis genistelloides</i>	1	0,2
<i>Valeriana officinalis</i>	19	3,8	<i>Anemopaegma Mirandum</i>	2	0,4	<i>Cariniana legalis</i>	1	0,2
<i>Cassia angustifolia</i>	19	3,8	<i>Tynanthus Fasciculatus</i>	2	0,4	<i>Heckeria umbellata</i>	1	0,2
<i>Passiflora alata</i>	14	2,8	<i>Euterpe oleracea</i>	2	0,4	<i>Rheum palmatum</i>	1	0,2
<i>Passiflora incarnata</i>	13	2,6	<i>Casearia sylvestris</i>	2	0,4	<i>Cymbopogon citratus</i>	1	0,2
<i>Crataegus oxyacantha</i>	13	2,6	<i>Atropa belladonna</i>	2	0,4	<i>Citrus sinensis</i>	1	0,2
<i>Camellia sinensis</i>	13	2,6	<i>Cinnamomun comphora</i>	2	0,4	<i>Phyllanthus niruri</i>	1	0,2
<i>Erythrina mulungu Mart.</i>	12	2,4	<i>Pimpinella anisum</i>	2	0,4	<i>Morus alba L.</i>	1	0,2
<i>Matricaria chamomilla</i>	11	2,2	<i>Piper methysticum</i>	2	0,4	<i>Linum usitatissimum</i>	1	0,2
<i>Maytenus ilicifolia</i>	9	1,8	<i>Plumeria lancifolia</i>	2	0,4	<i>Silybum marianum</i>	1	0,2
<i>Cordia salicifolia</i>	8	1,6	<i>Stryphnodendron adstringens</i>	2	0,4	<i>Rheum officinale</i>	1	0,2
<i>Salix alba</i>	8	1,6	<i>Croton campestris</i>	2	0,4	<i>Hyptis pectinata</i>	1	0,2
<i>Tribullus terrestris</i>	8	1,6	<i>Gossypium spp.</i>	2	0,4	<i>Senna alexandrina Mill.</i>	1	0,2
<i>Pterodon emarginatus</i>	8	1,6	<i>Quassia amara</i>	2	0,4	<i>Borago officinalis</i>	1	0,2
<i>Mikania glomerata Spreng.</i>	7	1,4	<i>Rosmarinus officinalis</i>	2	0,4	<i>Panax ginseng</i>	1	0,2
<i>Centella asiatica</i>	7	1,4	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	2	0,4	<i>Trichilia Catigua</i>	1	0,2
<i>Hamamelis virginiana</i>	7	1,4	<i>Bauhinia forficata</i>	2	0,4	<i>Solanum melongena</i>	1	0,2
<i>Hypericum perforatum</i>	7	1,4	<i>Triticum vulgare</i>	2	0,4	<i>Himatanthus drasticus</i>	1	0,2
<i>Peumus boldus</i>	7	1,4	<i>Oryza sativa</i>	2	0,4	<i>Hordeum vulgare</i>	1	0,2
<i>Arnica spp.</i>	7	1,4	<i>Aristolochia cymbifera</i>	2	0,4	<i>Serenoa repens</i>	1	0,2
<i>Rhamnus purshiana</i>	6	1,2	<i>Tournefortia paniculata</i>	2	0,4	<i>Medicago sativa</i>	1	0,2
<i>Styrax Tonkinensis</i>	6	1,2	<i>Olea europaea</i>	2	0,4	<i>Capsicum annum</i>	1	0,2
<i>Operculina macrocarpa</i>	6	1,2	<i>Ilex paraguariensis</i>	2	0,4	<i>Myrcia sphaerocarpa</i>	1	0,2
<i>Convolvulus scammonia</i>	6	1,2	<i>Fucus vesiculosus</i>	2	0,4	<i>Syzygium jambolanum</i>	1	0,2
<i>Solanum sessiliflorum</i>	6	1,2	<i>Hedera helix</i>	2	0,4	<i>Solanum lycocarpum</i>	1	0,2
<i>Eucalyptus globulus</i>	5	1,0	<i>Carapa guianensis</i>	2	0,4	<i>Calendula officinalis</i>	1	0,2
<i>Baccharis trimera</i>	5	1,0	<i>Malus domestica</i>	2	0,4	<i>Cimicifuga racemosa</i>	1	0,2
<i>Uncaria tomentosa</i>	5	1,0	<i>Mentha pulegium</i>	1	0,2	<i>Cissampelos sympodialis</i>	1	0,2
<i>Cichorium intybus</i>	5	1,0	<i>Mentha L.</i>	1	0,2	<i>Cochlospermum regium</i>	1	0,2
<i>Cocos nucifera</i>	5	1,0	<i>Punica granatum</i>	1	0,2	<i>Pelargonium sidoides</i>	1	0,2
<i>Caralluma fimbriata</i>	4	0,8	<i>Anadenanthera Colubrina</i>	1	0,2	<i>Orbignya phalerata</i>	1	0,2
<i>Paullinia Cupana</i>	4	0,8	<i>Passiflora edulis</i>	1	0,2	<i>Ricinus communis</i>	1	0,2
<i>Plantago ovata</i>	4	0,8	<i>Polygonum spp.</i>	1	0,2	<i>Amburana cearencis</i>	1	0,2
<i>Tamarindus indica L.</i>	4	0,8	<i>Allium sativum</i>	1	0,2	<i>Myristica fragans</i>	1	0,2
<i>Cassia fistula L.</i>	4	0,8	<i>Copaifera landesdorffi</i>	1	0,2	<i>Apuleia ferrea</i>	1	0,2
<i>Coriandrum sativum L.</i>	4	0,8	<i>Copaifera officinalis</i>	1	0,2	<i>Bertholletia excelsa</i>	1	0,2
<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	4	0,8	<i>Achyrocline satureioides</i>	1	0,2	<i>Colocasia spp.</i>	1	0,2
<i>Operculina alata</i>	4	0,8	<i>Pfaffia glomerata</i>	1	0,2	<i>Petroselinum spp.</i>	1	0,2
<i>Garcinia cambogia</i>	4	0,8	<i>Pfaffia paniculata</i>	1	0,2	<i>Ocimum basilicum</i>	1	0,2
<i>Melissa officinalis</i>	4	0,8	<i>Plantago psyllium L.</i>	1	0,2	<i>Schinus molle</i>	1	0,2
<i>Ptychopetalum Olacoides</i>	3	0,6	<i>Cinchona calisaya</i>	1	0,2	<i>Illicium verum</i>	1	0,2
<i>Hancornia speciosa</i>	3	0,6	<i>Solanum paniculatum</i>	1	0,2	<i>Carthamus tinctorius</i>	1	0,2
<i>Glycine max</i>	3	0,6	<i>Harpagophytum procumbens</i>	1	0,2	<i>Foeniculum vulgare</i>	1	0,2
<i>Aloe vera</i>	3	0,6	<i>Stevia rebaudiana</i>	1	0,2	<i>Jasminum azoricum</i>	1	0,2
<i>Taraxacum officinale</i>	3	0,6	<i>Arnica montana</i>	1	0,2	<i>Aloe arborescens</i>	1	0,2
<i>Echinodorus grandiflorus</i>	3	0,6	<i>Tithonia diversifolia</i>	1	0,2			

N= 504

FONTE: O autor (2013)

Dentre as 143 espécies listadas é possível verificar que houve 66 plantas citadas apenas uma vez, 29 plantas apareceram em duas citações cada uma, bem como foram identificadas também espécies citadas mais de vinte vezes.

Considerando um total de 504 citações de espécies vegetais, o *Ginkgo biloba* (ginkgo) foi a espécie vegetal mais citada nas notificações, aparecendo em primeiro lugar com 5,8% das citações, seguida da *Aesculum hippocastanum* (castanha da Índia) que representou 4,2% nas notificações analisadas.

A identificação majoritária dessas duas espécies vai de encontro aos dados apresentados por Hasenclever (2009), a qual identificou que, dentre os registros de medicamentos baseados em espécies vegetais, o *Ginkgo biloba* apareceu como primeiro colocado em número de citações, estando relacionado na composição de 60 dos produtos analisados, seguido da *Aesculus hippocastanum*, que apareceu na composição de 34 dos produtos analisados por esta autora.

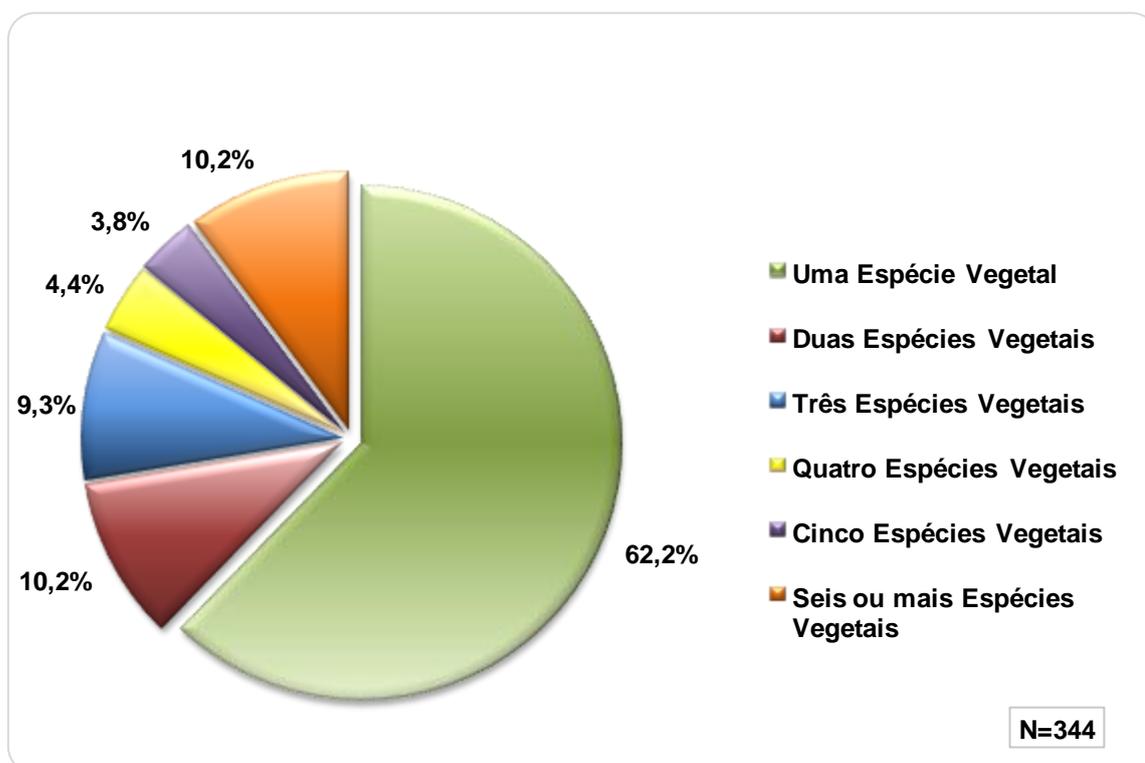
Correlaciona-se este posicionamento referente ao número de registros no país com a possibilidade de detecção de eventos adversos ou queixas técnicas. Considera-se que quanto maior o número de produtos expostos à venda maiores as chances de se identificarem problemas relacionados, neste caso principalmente as queixas técnicas, que foi o observado na pesquisa.

Analisando os 15 produtos mais vendidos no país à época de 2008, período inicial de busca das notificações, verifica-se que algumas espécies se repetem entre eles, sendo a *Passiflora sp.*, *Crataegus oxyacantha*, *Plantago ovata*, *Cassia fistula* e *Glycyrrhiza glabra* os mais citados no período (HASENCLEVER, 2009). Confrontados com as citações dessas espécies nas notificações analisadas nota-se que há concordância entre os dados, onde essas espécies somadas apareceram 54 vezes, estando a *Passiflora sp.* e *Crataegus oxyacantha* entre as dez mais citadas no período.

No estudo desenvolvido por Hasenclever (2009) foram identificadas 124 espécies vegetais exploradas na fitoterapia como medicamentos, envolvendo aquelas registradas como medicamentos na Anvisa, aquelas de interesse a saúde presentes na RENISUS e as constantes na IN nº 05/2008 como medicamentos de registro simplificado. Verifica-se portanto que a quantidade de espécies identificadas nas notificações extrapola esse número de 124, o que pode sugerir que estão sendo

utilizadas espécies vegetais sem comprovação científica, bem como considera-se também o uso de espécies não aprovadas como medicamentos.

No Gráfico 6 a frequência relativa de espécies vegetais por notificação indica que a maioria refere-se a produtos com uma só espécie vegetal, seguida por aqueles formados por duas espécies e por seis ou mais plantas. Foram analisadas somente as notificações que possuíam as espécies vegetais informadas, sendo excluídas neste caso as “não informadas/informações insuficientes”, gerando uma amostra com n=344. Os dados encontrados corroboram o descrito por outros autores que identificaram que a maioria dos produtos comercializados no país são derivados de uma única espécie vegetal.



**GRÁFICO 6** - FREQUÊNCIA RELATIVA DO NÚMERO DE ESPÉCIES VEGETAIS POR NOTIFICAÇÃO. BRASIL, 2008-2012  
FONTE: O Autor (2013)

A ocorrência prevalente de monodroga também foi observada por outros autores. Foi identificado que em 2003, do total de medicamentos comercializados no país, 226 referiam-se a monodrogas e 172 a associações, já em 2006 esse quadro mudou para 238 monodrogas e 129 associações, caracterizando uma queda de 25% do total de associações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Carvalho et al. (2008) identificaram, até março de 2008, 512 registros de medicamentos fitoterápicos no Brasil, sendo 80 referentes a associações e 432 de medicamentos simples, ou seja, envolvendo um única espécie vegetal no produto. Esses dados foram atualizados posteriormente por Perfeito (2011) com informações do número de registros até julho de 2011, em que se verificou a diminuição do total de registros de fitoterápicos na Anvisa passando para 25 de associações e 357 medicamentos simples.

Considerando o panorama desde 2003, a queda no número de registro de fitoterápicos, de acordo com Perfeito (2011), é atribuída em muito à legislação brasileira e às maiores exigências reguladoras que surgiram no período, podendo estar relacionadas à dificuldade de comprovação da qualidade, segurança e eficácia das formulações, principalmente em relação aos produtos compostos. Foi verificado que muitas das associações foram reformuladas e passaram a compor produtos simples, assim como vários dos produtos anteriormente classificados como fitoterápicos deixaram de ser, pois faziam associação com outras substâncias ativas que não eram de origem vegetal.

Esta dificuldade de adequação à legislação na área da fitoterapia é corroborada por Hasenclever (2009, p. 46) que em seu estudo identificou que “um terço dos entrevistados tem dificuldades em se adequar às exigências das novas regulamentações da Anvisa”, bem como Gomes (2003); Gomes, Negrelle e Rucker (2004) e Gomes, Elpo e Negrelle (2005) que observaram esta dificuldade de adequação e por vezes até desconhecimento ou descumprimento por parte do setor primário e secundário, além de verificarem também lacunas na legislação existente, onde por exemplo, não existia uma legislação específica para referendar a fiscalização sanitária da qualidade de armazenamento de chás no setor de comercialização.

#### 5.5.1 Produtos com Outras Substâncias Adicionadas

Dentre as 399 notificações envolvendo espécies vegetais, 14 possuíam outros constituintes associados. Essas notificações foram contempladas nas análises, mas estão sumarizadas na Tabela 10 para identificação de suas variáveis em isolado.

**TABELA 10 - RESUMO DAS NOTIFICAÇÕES DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS QUE POSSUÍAM SUBSTÂNCIAS NÃO VEGETAIS ADICIONADAS NA FORMULAÇÃO, 2008- 2012**

Variável		Ocorrência	%	Variável		Ocorrência	%
<b>Espécies vegetais</b>	<i>Camellia sinensis</i>	2	14	<b>Espécies vegetais</b>	<i>Colocasia spp.</i>	1	7
	<i>Euterpe oleracea</i>				<i>Petroselinum spp.</i>		
	<i>Plantago ovata</i>						
	<i>Olea europaea</i>	1	7		<i>Paullinia cupana</i>	1	7
	<i>Hancornia speciosa</i>	2	14		<i>Ptychopetalum olacoides</i>		
	<i>Pterodon emarginatus</i>						
	<i>Aesculus hippocastanum</i>	3	21		<i>Uncaria tomentosa</i>	1	7
	<i>Hamamelis virginiana</i>						
	<i>Aesculus hippocastanum</i>	2	14		<i>Llex paraguayensis</i>		
						<i>Camellia sinensis</i>	
				<i>Arnica spp.</i>	1	7	
				<i>Carapa guianensis</i>			
				<i>Chenopodium ambrosioides</i>			
<b>Ano de Notificação</b>	2008	1	7	<b>Observação</b>	Sim	4	29
	2009	1	7		Não informado	10	71
	2011	8	57	<b>Registro do produto</b>	Sim	5	36
	2012	4	29		Não informado	9	64
<b>Tipo</b>	Queixa Técnica	14	100	<b>Profissão do notificador</b>	Não informado	14	100
<b>Motivo</b>	Alimento com indicação terapêutica	1	7	<b>Região</b>	Distrito Federal	3	21
	Comércio/ Propaganda irregular	2	14		Nordeste	8	57
	Empresa sem AFE/ produto com suspeita de estar sem registro	5	36		Sudeste	1	7
	Rótulo irregular	6	43		Sul	2	14
<b>Local de identificação</b>	Não informado	6	43	<b>Quantidade de espécies vegetais por produto</b>	Uma	3	21
	Outro	5	36		Duas ou mais	11	79
	Estabelecimento de saúde	1	7	<b>Informações do fabricante</b>	Sim	11	79
Residência	2	14	Não informado		3	21	
<b>Instituição notificadora</b>	Anvisa	8	57	<b>Providências</b>	Apreensão do produto	3	21
	Vigilância Sanitária	5	36		Contato com o SNVS	1	7
	Serviço de saúde	1	7		Não informado	10	71

N= 14

FONTE: O autor (2013)

Analisando as notificações acima foi possível verificar que a maioria refere-se a produtos compostos por mais de uma espécie vegetal com grande parte dos motivos das queixas técnicas referentes a Rótulo irregular, o que pode estar associado ao fato de que esses produtos comercializados como fitoterápicos, apesar de contemplarem espécies vegetais, apresentaram outras substâncias em sua composição como quitosana, ácido ascórbico e vitaminas.

Essa adição descaracteriza estes produtos da fitoterapia como constituída em sua definição, uma “terapêutica caracterizada pela utilização de plantas medicinais e suas diferentes preparações farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal” (BRASIL, 2006a).

## 5.6 PREVALÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES INCOMPLETAS: INDICADOR DE MÁ QUALIDADE DAS NOTIFICAÇÕES

A avaliação geral das notificações de espécies vegetais apontou um dado muito preocupante em relação ao preenchimento das mesmas, todas as notificações analisadas apresentaram ao menos um campo não informado, sendo portanto consideradas notificações incompletas.

A inclusão de uma queixa técnica no NOTIVISA requisita o preenchimento de 32 campos, dentre os quais cinco são obrigatórios, 11 são abertos para descrição e os demais requerem a seleção de uma opção. Os campos se resumem na identificação do notificador (nome, e-mail, telefone, celular, categoria do notificador), produto motivo da notificação, tipo de queixa técnica, descrição da QT, data e dados do local de identificação, informações do produto e da empresa e outras informações requisitadas (nota fiscal de compra, amostras íntegras para coleta, se foram adotadas outras providências e etc.).

A inclusão de um evento adverso por sua vez apresenta 60 campos para preenchimento, sendo 10 abertos para descrição e os demais passíveis de seleção. Os campos se subdividem na identificação do notificador, descrição do EA (evento, descrição na bula, data de início e término, duração, país, UF, município), dados do medicamento (nome comercial, princípio ativo, tempo de utilização, intervalo de dose, frequência diária, dose, forma farmacêutica e etc.), dados do paciente (nome, iniciais, sexo, data de nascimento, idade, peso, altura e etc.), e demais informações gerais como a forma de indicação do medicamento, se houve comunicação à indústria entre outros.

É válido considerar inicialmente que a totalidade de campos para preenchimento no Sistema NOTIVISA é grande, principalmente no que se refere aos EA. Considerando que grande parte da identificação e relato de ocorrências de problemas relacionados aos medicamentos ocorre pelos profissionais da ponta, ou seja, aqueles que estão em contato diário com os pacientes e, portanto inseridos em rotinas de trabalho exaustivas, este número elevado de campos para preenchimento já representa uma barreira inicial para a efetivação da prática da notificação, dificultando assim a adesão de muitos dos profissionais.

De todos estes campos existentes, para a avaliação das notificações neste trabalho e de campos não preenchidos, foram priorizadas algumas informações e sintetizadas nos seguintes itens: ano, tipo, motivo da notificação, localização, UF, instituição notificadora, profissão do notificador registro do produto, composição ativa, informações da fabricante, providências adotadas, observações e região. Para os eventos adversos foram considerados o ano, composição, evento adverso, gravidade, evento descrito na bula, evento descrito na literatura, lote do produto, validade, forma farmacêutica, dose, indicação do produto, informação do fabricante, idade do paciente, sexo, raça história clínica, dados do notificador, quantos medicamentos descritos como suspeitos, forma de orientação para uso, comunicação à indústria e providências adotadas.

Em relação ao apresentado anteriormente na Tabela 4, um dos achados alarmantes deste estudo é que 63,5% das QT e 80% das EA tinham campos não informados a respeito das providências adotadas, o que demonstra por um lado, a má qualidade das notificações, e por outro, as barreiras para efetivação da farmacovigilância que efetivamente promova o uso racional de medicamentos no país.

Além deste fator, como demonstrado na Tabela 11, o número total de campos não informados nas notificações correspondeu a aproximadamente 50% do total, o que prejudica o ciclo da farmacovigilância e acaba por contribuir com a subnotificação por vários fatores.

**TABELA 11 - PREVALÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES INCOMPLETAS DE QT E EA DE PRODUTOS A BASE DE ESPÉCIES VEGETAIS, 2008-2012**

Variáveis	Itens não informados (n)	Percentual (%)
<b>Queixas técnicas</b>		
Local de identificação	132	33,9
Instituição notificadora	50	12,9
Profissão do notificador	<b>371</b>	<b>95,4</b>
Registro do produto	271	69,7
Espécie vegetal	55	14,1
Fabricante	32	8,2
Providências	247	63,5
Observação	269	69,2
<i>Total campos de QT analisados*</i>	3112	100,0
<i>Total campos de QT não informados</i>	1427	45,9
<b>Eventos adversos</b>		
Evento descrito na literatura	5	50,0
Evento descrito na bula	5	50,0
Lote	7	70,0
Validade	7	70,0
Forma farmacêutica	1	10,0
Dose	4	40,0
Indicação do produto	5	50,0
Fabricante	<b>8</b>	<b>80,0</b>
Idade	3	30,0
Raça	6	60,0
História clínica do paciente	<b>9</b>	<b>90,0</b>
Dados do notificador	<b>9</b>	<b>90,0</b>
Orientação para uso	1	10,0
Comunicação à indústria	2	20,0
Providências adotadas	2	20,0
<i>Total de campos de EA analisados**</i>	150	100,0
<i>Total de campos de EA não informados</i>	73	48,7
<b>Total geral de campos não informados</b>	<b>1500</b>	<b>46,0</b>

\* Oito (8) variáveis analisadas para as 389 QT.

\*\*Quinze (15) variáveis analisadas para os 10 EA.

FONTE: O autor (2013)

Alguns campos foram destacados em relação à falta de preenchimento, sendo que na análise das queixas técnicas a informação referente à profissão do notificador não foi preenchida em 95% das notificações, indicando que em quase todas elas o notificador nem ao menos se identificou em relação à sua profissão, dificultando qualquer contato posterior que se faça necessário.

Na análise de eventos adversos destacam-se os dados referentes também à identificação do notificador e à história clínica do paciente, as quais não aparecem em 90% dos casos, sendo que informações de lote e validade não aparecem em 70% e o fabricante em 80% das notificações.

**As notificações incompletas constituem um indicador de má notificação, uma vez que a falta de informações, além de prejudicar a construção do panorama geral do perfil da farmacovigilância no país, é uma lacuna muito grande na efetividade do sistema de vigilância pós mercado.** A falta de informações primordiais prejudica a avaliação dos casos, tornando-a muitas vezes inviável por ser freada em algum dos pontos fundamentais no ciclo da farmacovigilância, a qual tem como propósito identificar, avaliar, compreender e prevenir os problemas relacionados a medicamentos.

Mastroianni e Varallo (2013) relatam de uma forma interessante a necessidade de um bom preenchimento da notificação para garantir resultados confiáveis:

[...] se não houver qualidade nas informações, devido a preenchimento inadequado da ficha ou ausência dos critérios mínimos (dados imprescindíveis) e necessários para o relato [...], não será possível realizar a análise acurada da segurança do medicamento e, por conseguinte, os benefícios inerentes a essa prática não serão evidenciados.” (MASTROIANNI; VARALLO, 2013, p.50).

**O preenchimento correto das notificações é fundamental para a consolidação da farmacovigilância no país.** Sem as informações adequadas compromete-se a avaliação e conclusão do caso, conseqüentemente o notificador não recebe um *feedback* esperado do setor regulatório, e por conseguinte acaba por se desestimular a notificar contribuindo ao final para uma maior subnotificação.

É interessante notar que muitos dos vieses relatados em relação à farmacovigilância remetem em algum momento à qualidade do ciclo da notificação, desde identificação até avaliação final, corroborando a necessidade de capacitação nesta área.

O grande desafio dessa prática está relacionado portanto com a capacitação e habilitação dos profissionais de saúde e da população em geral para a análise de segurança do medicamento, bem como desmistificar os medos inerentes ao tema e motivar sua inserção nas rotinas de trabalho, pois só com todos os atores

conscientizados, capacitados e comprometidos a farmacovigilância será efetiva em seu propósito (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

A detecção precoce de queixas técnicas é fundamental para que se evite a ocorrência de algum evento adverso, e a detecção oportuna de eventos adversos é essencial para que haja intervenção terapêutica adequada e dessa maneira haja benefício ao paciente e se evitem internações e gastos desnecessários. Porém, essa detecção e intervenção só serão possíveis se os profissionais envolvidos possuírem conscientização a respeito dos fundamentos, objetivos e funções da farmacovigilância, e competências e habilidades que permitam desenvolvê-la, para que dessa forma se permita uma minimização dos impactos negativos à saúde pública em decorrência desses problemas, e conseqüentemente se promova um ciclo de uso seguro de medicamentos (MASTROIANNI; VARALLO, 2013).

Dados apresentados por Herdeiro et al. (2012) em seu estudo demonstraram que em 2004 em Portugal houve um aumento das notificações espontâneas. Observando a linha do tempo proposta pelo autor, referente às intervenções realizadas pela Unidade de farmacovigilância no país, nota-se que neste período foram realizadas intervenções educativas para médicos e farmacêuticos, o que mostrou resultados consideráveis no panorama da farmacovigilância. Este cenário ilustra a necessidade e a efetividade de propostas educativas e elucidativas neste setor, a fim de sensibilizar e estimular a prática da farmacovigilância.

É importante destacar que a capacitação deve ter início na formação desses profissionais, sendo necessário inserir conteúdos referentes à farmacovigilância nos currículos dos cursos da área da saúde, trabalhando desde seu conceito básico e primordial, bem como sua fundamental importância dentro do ciclo do medicamento, para que essa prática passe a fazer parte integral da construção profissional dos estudantes.

Os currículos dos cursos de graduação e pós-graduação da área da saúde deveriam priorizar o estudo da segurança de medicamentos, bem como trabalhar com as informações já avaliadas e concretas oriundas das notificações pós-mercado as quais poderiam ser incorporadas nesse ensino, o que conduziria uma maior sensibilização dos profissionais formados (OMS, 2002). Um trabalho interdisciplinar é essencial para que a farmacovigilância seja algo incorporado à formação em múltiplos momentos. É necessário e imprescindível também que os profissionais já

formados sejam capacitados permanentemente sobre o assunto, atualizando-os e sensibilizando-os a respeito da farmacovigilância e sua ligação com a prática da fitoterapia.

A mobilização social, porém, não se restringe à capacitação somente dos profissionais de saúde, a população também deve ser conscientizada a participar deste processo (OMS, 2002).

**A incipiência da prática da farmacovigilância é mais ainda percebida em relação às espécies vegetais**, que como identificado, além de ser alvo de subnotificação, representando menos de 1% do total de notificações a medicamentos, quando são notificadas apresentam quase 50% dos campos não preenchidos, prejudicando a transferência de informações e a efetividade da avaliação. Esse ciclo rompido prejudica a eficácia da farmacovigilância na área, pois sem alimentação completa das informações necessárias, não é possível realizar ações investigativas e acaba por não gerar os resultados esperados.

Mastroianni e Varallo (2013, p. 111) descrevem que “apesar da elevada popularidade dos fitoterápicos, as regulamentações de registro e a farmacovigilância desses produtos são incompletas no contexto mundial” e que é imprescindível incorporar a investigação a respeito do consumo desses produtos ao sistema de farmacovigilância.

Balbino e Dias (2009) descreveram que os usuários devem buscar orientações de uso de plantas medicinais e fitoterápicos com os profissionais de saúde, e esses precisam ser treinados para questionar os pacientes sobre o uso desse tipo de produtos, e incentivados a notificar qualquer reação detectada no NOTIVISA, para que dessa forma a farmacovigilância possa ser fortalecida e ações regulatórias no mercado brasileiro possam ser desencadeadas.

Logo, na área da fitoterapia a capacitação se faz ainda mais necessária, pois deve abranger uma gama maior de fatores:

- Estimular e aprimorar os estudos de avaliação de efeitos tóxicos das plantas;
- Desmistificar a ideia de que o que vem da natureza não faz mal;
- Sensibilizar a população e os profissionais de saúde de que o uso de produtos a base de espécies vegetais deve ser relatado;

- Inserir a investigação em torno dessas espécies nas correlações de causa efeito;
- Estimular a prática da notificação e demonstrar a importância da inserção das informações essenciais;
- Avaliar e desencadear ações por meio do setor regulatório;
- Estabelecer um mecanismo efetivo de *feedback*.

Para o fortalecimento da farmacovigilância como um todo, e principalmente no que se refere aos produtos baseados em espécies vegetais, é fundamental que o sistema nacional proposto para tal fim seja efetivo em sua função, para tanto é primordial que haja as ferramentas necessárias para o preenchimento correto das notificações.

No que se refere à fitoterapia, e com base no estudo realizado, foi possível identificar minimamente alguns campos como essenciais, tanto para a avaliação e investigação do caso como para a construção histórica dos dados: ano, motivo sucinto e objetivo, instituição notificadora, dados do profissional notificador, Estado/município de notificação, produto, informações do fabricante e providências adotadas. Para os EA, além destes já descritos, também se fazem imprescindíveis informações da dosagem, informações do paciente bem como história clínica do mesmo, quais medicamentos descritos como suspeitos, e informações do evento detectado (gravidade, descrito em bula e/ou literatura).

Todos estes campos já estão contemplados no NOTIVISA, porém inúmeras vezes não aparecem preenchidos, o que dificulta a ação efetiva da farmacovigilância. O que pode contribuir para que essas notificações sejam descritas de forma mais completa é a priorização de mais alguns campos pelo sistema, sem o preenchimento dos quais as notificações não poderiam ser enviadas. Isto sugere que o notificador, no momento do preenchimento, deve obrigatoriamente analisar a informação solicitada neste campo, e no caso de possuir a resposta inseri-la no local correspondente, podendo selecionar um item “Não possuo esta informação” somente nos casos de desconhecimento.

Isto será válido, porém, se os profissionais forem realmente capacitados para o desenvolvimento da farmacovigilância. Uma vez conhecendo a importância de informar cada dado, poucas seriam as ocasiões que os campos não estariam preenchidos corretamente ou faltaria a informação.

Outro ponto interessante e fundamental para a triagem de notificações referentes a espécies vegetais é a presença de um outro campo no item “*Produto motivo da notificação*” no sistema, com a inserção de um campo “*Produto fitoterápico*”. Esta seleção permitiria abrir um formulário específico e possibilitaria a identificação rápida de problemas relacionados a este tipo de produtos que se encontra em crescente expansão no mercado. Considerando a inserção deste tópico, seria possível também incluir outros campos mais específicos para os casos que se referissem a plantas medicinais (plantas frescas, secas, rasuradas sem forma farmacêutica definida).

No que se refere aos aspectos metodológicos foram adotadas medidas para evitar a ocorrência de vieses, tais como a seleção de todas as notificações nos anos analisados, a elaboração de Formulários próprios para a seleção das notificações de interesse, bem como o fato de que toda a coleta, categorização das variáveis e análise foram realizadas pela pesquisadora. Assim, os cuidados adotados garantem a validade interna do trabalho.

No presente estudo o período escolhido para a busca das notificações foi de cinco anos, porém, a população de notificações de eventos adversos foi muito baixa, sugerindo que para as próximas pesquisas o período de análise seja ampliado.

## 6 CONCLUSÃO

Verificou-se neste estudo que **a farmacovigilância referente à fitoterapia ainda é muito incipiente no Brasil em todas as regiões analisadas**. No período dos cinco anos, 2008 a 2012, essas notificações não alcançaram ao menos 1% do total das notificações de medicamentos no país apesar de caracterizar um mercado em contínua expansão.

Ao investigar as espécies vegetais notificadas **identificou-se que o *Ginkgo biloba* foi a de maior prevalência**, o que corrobora o fato desta espécie ser identificada como a de composição do maior número de produtos fitoterápicos no mercado. Portanto, sugere também que maior atenção deve ser dada à mesma nas ações de farmacovigilância.

Na comparação dos tipos de notificações entre produtos a base de espécies vegetais e demais medicamentos foi evidenciado que estes não seguem o mesmo perfil, uma vez que **no tocante às espécies vegetais as queixas técnicas foram mais prevalentes que os eventos adversos em proporções bem distintas**, o que não ocorreu com as notificações dos demais medicamentos.

A análise dos motivos que levaram à maioria das notificações em relação aos produtos a base de espécies vegetais permitiu identificar que produtos oriundos de empresas sem AFE, com **suspeita de estar sem registro, corresponderam a aproximadamente metade do total de queixas técnicas detectadas**, sendo o grande destaque na farmacovigilância na área da fitoterapia, o que indica um fator de risco para a população por se tratar em sua maioria de produtos irregulares e/ou ilegais, dos quais a agência reguladora de medicamentos no país desconhece ou não aprovou as práticas de fabricação, meios produtivos, instalações, controles de qualidade ou até mesmo as formulações dos referidos produtos.

Outro dado que despertou a atenção foi a falta de informação que ocorreu em aproximadamente metade do total de campos analisados nas notificações, bem como o dado alarmante de que entre as 399 notificações analisadas, todas apresentaram ao menos um campo sem informação. **A prevalência de notificações incompletas identificada atua como um indicador de má qualidade de notificação**. Esta lacuna prejudica a avaliação das notificações pelo setor regulador,

o que conseqüentemente impossibilita, ou ao menos dificulta, a tomada de ações resolutivas por parte deste, contribuindo ao final para a retroalimentação do ciclo da subnotificação.

O cenário do perfil das notificações de produtos a base de espécies vegetais no Brasil identificado pode dar suporte para ações de farmacovigilância no país.

Os dados identificados demonstraram que apesar da fitoterapia ser utilizada pela população desde os primórdios da humanidade, continuar em expansão no mercado e não ser isenta de efeitos indesejáveis como tratada por muitos, os relatos de problemas referentes a esta não são descritos com fidedignidade e com a frequência em que ocorrem.

Assim sendo, foi identificada a necessidade iminente de capacitação na área de farmacovigilância, tanto para a população, para que essa tenha conhecimento dos riscos associados aos produtos que utiliza e que conheça também a ferramenta da vigilância pós-mercado no país; como nos cursos da área da saúde, para que se formem profissionais conhecedores desta prática; bem como para os profissionais de saúde, para que se apropriem desta ferramenta e incluam em sua rotina os questionamentos a respeito do uso de produtos a base de espécies vegetais e implementem a prática, que se constitui um dever legal, de notificar eventos adversos e queixas técnicas relacionadas aos mesmos, assim como aos demais produtos sujeitos a vigilância sanitária.

É importante dispor que o apontamento da possibilidade real de ocorrência de eventos adversos relacionados à fitoterapia não a exime de ser estimulada no mundo acadêmico, científico e para os próprios consumidores, estímulo este que certamente é um caminho importante a ser construído dentro da área da saúde. Portanto, identificou-se também a necessidade de se conhecer, estudar e trabalhar mais a área da fitoterapia, que se encontra em contínuo crescimento e não pode deixar de atender os quesitos de qualidade, segurança e eficácia.

O que se faz necessário esclarecer é que, assim como com os medicamentos sintéticos, o uso de espécies vegetais, seja qual for sua forma, deve ser levado com seriedade pelo usuário, relatado aos profissionais de saúde e indagado por estes durante o contato com os pacientes para que o relato de problemas referentes aos mesmos possam embasar e constituir também o alvo das investigações de causa efeito. Dessa forma o setor regulatório e o regulado passam

a ter conhecimento dos problemas pontuais e recorrentes relacionados aos produtos disponíveis à população brasileira, o que serve como embasamento para a melhoria do sistema produtivo, desde o plantio até a disponibilização do produto nos elos da cadeia produtiva, o que inclui desde a produção agrícola até o consumidor final.

A responsabilidade pelo bom funcionamento e efetividade da farmacovigilância é compartilhada entre pacientes, profissionais notificadores e setor regulatório. Cada um desempenhando adequadamente seu papel contribuirá para que as detecções de queixa técnicas e eventos adversos ocorram em tempo oportuno, as notificações sejam completas trazendo o maior número de informações imprescindíveis, permitindo assim uma avaliação fidedigna, a tomada das ações necessárias ao caso e um *feedback* do setor regulatório ao notificador. O ciclo funcionando adequadamente contribui para que a farmacovigilância execute seu papel e dessa forma tanto usuários quanto os profissionais envolvidos tornam-se mais estimulados a desenvolver essa prática, pois passam a enxergar resultados e efetividade de suas ações.

Para futuras pesquisas, sugere-se uma comparação do perfil da farmacovigilância em fitoterapia em um cenário internacional com o intuito de estudar diferentes realidades voltadas a esta prática, bem como um aprofundamento da pesquisa em farmacovigilância no Brasil, avaliando o perfil desta para os medicamentos em geral, a fim de identificar pontos fortes, e também lacunas existentes que contribuem para a subnotificação. Cabe ainda verificar na sociedade a percepção dos usuários de medicamentos em relação à vigilância pós-mercado, identificando qual o nível de conhecimento desta prática que é também um direito e dever de todos na manutenção da qualidade e segurança dos produtos disponíveis ao próprio uso.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Boletim de Farmacovigilância**. Ano I, nº1, jul./set. 2012a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Sistema NOTIVISA**. Disponível em: <<http://www.Anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>>. Acesso em: 15/05/2012. 2012b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Boletim de Farmacovigilância**. Ano I, nº2, out./nov./dez. 2012c.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Anvisa abre consulta sobre produto tradicional fitoterápico**. Disponível em: <<http://portal.Anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+portal/Anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2013+noticias/Anvisa+abre+consulta+sobre+produto+tradicional+fitoterapico>>. Acesso em: 08/08/2013. 2013a

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Assistência Segura: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática**. Série segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. 2013b

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância**. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes\\_para\\_o\\_GRFV.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GRFV.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 16/11/2013. 2013c

BALBINO, E. E.; DIAS, M.F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Curitiba-PR, v. 20, n. 6, p. 992-1000, dez. 2010.

BONNETERRE, V.; BICOUT, D. J.; DE GAUDEMARIS, R. Application of Pharmacovigilance Methods in Occupational Health Surveillance: Comparison of Seven Disproportionality Metrics. **Safety and Health at Work**, v.3, n.2, p. 92-100, jun. 2012.

BRANDÃO, A. Fitoterapia com certeza. **Pharmacia Brasileira**. Brasília –DF, n. 81, ano XII, abr./maio 2011.

BRANDÃO, M.G.L.; FREIRE, N.; SOARES, C.D.V. Vigilância de Fitoterápicos em Minas Gerais. Verificação da Qualidade de Diferentes Amostras Comerciais de Camomila. **Caderno de Saúde Pública**, v. 14, n. 3, p. 613-616, jul./set. 1998.

BRASIL. Presidência da República. Lei Federal nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília-DF, 19 dez. 1973.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília-DF, 24 set. 1976. Seção 1, p. 12647.

BRASIL. Presidência da República. Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília-DF, 24 ago. 1977.

BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Secretaria Geral. Resolução CIPLAN nº8, de 8 de março de 1988. Dispõe sobre a implantação da prática de fitoterapia nos serviços de saúde e sobre a responsabilidade médica de sua prescrição. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 mar. 1988. Seção 1, p. 3999-4000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 set. 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 nov. 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 maio 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a. 92 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos**. Brasília, DF, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto nº 5.813 de 22 de junho de 2006. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 23 jun. 2006c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 out. 2007a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM Nº 3.237 de 24 de dezembro de 2007. Aprova as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica em saúde. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 dez. 2007b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa IN nº 05, de 11 de dezembro de 2008. Determina a publicação da “Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado”. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 dez. 2008a. Seção 1, p. 56-58.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde**– 2. ed.– Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008b. 44 p. (Série B. Textos Básicos em Saúde)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Interministerial nº 2.960, de 09 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 dez. 2008c. Seção 1, p.56.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009. Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC Nº4, de 10 de fevereiro de 2009. Guia de Farmacovigilância – Anvisa - Anexo IV – Glossário. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 out. 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 04 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 da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev. 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.982, de 26 de novembro de 2009. Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na atenção Básica. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 nov. 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº 14 de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 05 abr. 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 10, de 09 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 mar. 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 05 de 31 de março de 2010. Lista de Referências Bibliográficas para avaliação de segurança e eficácia de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 05 abr. 2010c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Diretoria Colegiada RDC nº 17 de 16 de abril de 2010. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 abr. 2010d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 4.217, de 28 de dezembro de 2010. Aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 dez. 2010e.

BRASIL. Portaria nº 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 abr. 2010f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.102, de 12 de maio de 2010. Constitui Comissão Técnica e Multidisciplinar de Elaboração e Atualização da Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos - COMAFITO. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 maio 2010g. Seção 1, p. 59.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Tecnovigilância**: abordagens de vigilância sanitária de produtos para a saúde comercializados no Brasil/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF. Ministério da Saúde, 2010h. 629p

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 2, de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 janeiro 2010i. Seção 1, p.79

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 60, de 10 de novembro de 2011. Aprova o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira, primeira edição e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 nov. 2011a. Seção 1, p. 91.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Resolução nº 546, de 21 de julho de 2011. Dispõe sobre a indicação farmacêutica de plantas medicinais e fitoterápicos isentos de prescrição e o seu registro. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 jul. 2011b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. **Práticas Integrativas e Complementares Plantas Medicinais**

**e Fitoterapia na atenção Básica.** Brasília : Ministério da Saúde, 2012a. 156 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Cadernos de Atenção Básica ; n. 31)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº533, de 28 de março de 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 mar. 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 18, de 03 de abril de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 05 abr. 2013a. Seção 1. p.67.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 13, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 15 mar. 2013b. Seção 1. p. 50.

BRASIL. Decreto nº 8.077 de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao Licenciamento Sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da Vigilância Sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360 d 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 15 ago. 2013c.

CALIXTO, J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytoterapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v.33, n.2, p. 179-189. 2000.

CAPUCHO, H.C.; CARVALHO, F.D.; CASSIANI, S.H.B. **Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente.** São Paulo: Yendis, 2011

CARVALHO, A. C. B. et al. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Curitiba, v. 18, n. 2, p. 314-319, abr./jun. 2008

CONFERÊNCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA. 1. 2005. Brasília. **1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica: relatório final**: efetivando o acesso, a qualidade e a humanização na assistência farmacêutica, com controle social. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. 154 p. Disponível em: <[http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/Relatorios/confer\\_nacional\\_de%20medicamentos.pdf](http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/Relatorios/confer_nacional_de%20medicamentos.pdf)>. Acesso em: 02/07/2012.

CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE. 8. 1986. Brasília. 8ª Conferência Nacional de Saúde: 17 a 21 de março de 1986. **Relatório Final**. Disponível em: <[http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/Relatorios/relatorio\\_8.pdf](http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/Relatorios/relatorio_8.pdf)>. Acesso em: 24/06/2012.

CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE. 10. 1996. Brasília. **Relatório Final da 10ª Conferência Nacional de Saúde: SUS – Construindo um Modelo de Atenção à Saúde para a Qualidade de Vida**. Disponível em : <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/10conferencia.pdf>>. Acesso em: 24/06/2012.

CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE. 12. 2003. Brasília. **12ª Conferência Nacional de Saúde: Conferência Sergio Arouca. Relatório Final**. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/cidadao/area.cfm?id\\_area=1128](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/cidadao/area.cfm?id_area=1128)>. Acesso em: 26/06/2012.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF – SP). **Fitoterápicos: Brasil à frente da Europa** Disponível em: <<http://www.crfsp.org.br/comissoes-assessoras/220/2611-fitotarapicos-brasil-a-frente-da-europa.html>>. Acesso em: 20/06/2012.

CUZZONIN, L.; ZAFFANI, S.; BENONI, G. Safety implications regarding use of phytomedicines. **Eur J Clin Pharmacol**. v.62, n.1, p. 37-42, jan. 2006.

DAINESI, S. M. Pharmacovigilance: more than ever, an overall responsibility. **Clinics**, São Paulo, v. 60, n.4, p. 267-270, 2005.

FIGUEIRAS, A. et al. An Education Intervention to Improve Physician Reporting of Adverse Drug Reactions: A cluster-randomized controlled Trial. **The Journal of the American Medical Association**, v.296, n.9, p. 1086-1093, set. 2006.

FREITAS, M.S.T.; ROMANO-LIEBER, N.S. Condições de Implantação e Operação da Farmacovigilância na Indústria Farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro-RJ, v. 23, n. 1, p. 167-175, jan 2007.

GOMES, E.C. **Capim-limão - *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf: subsídios para melhoria de qualidade do cultivo, industrialização e comercialização no Estado do Paraná**. Tese (Doutorado em Agronomia) - Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2003. XVII, 184 f.

GOMES, E. C.; ELPO, E. R. S.; NEGRELLE, R. R. B. Armazenamento de chás no setor supermercadista. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, 2005.

GOMES, E. C.; NEGRELLE, R. R. B.; RÜCKER, N. G. A. Estudo Prospectivo da cadeia Produtiva do capim-limão Estado do Paraná. **Revista de Economia e Sociologia Rural**. Rio de Janeiro, v. 42, n.04, p. 709-731, out./dez. 2004.

GOMES, E. C.; NEGRELLE, R. R. B.; RÜCKER, N. G. A. Acondicionamento e rotulagem do chá de capim-limão (*Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf) comercializado pelo segmento supermercado na cidade de Curitiba. **Visão acadêmica**, Curitiba, v. 6, n. 1, p. 61-76, 2005.

HASENCLEVER, L. **Diagnóstico dos desafios e oportunidades no mercado de Plantas Medicinais e Fitoterápicos brasileiro**. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos – CGEE, set. 2009. 150 p.

HERDEIRO M. T., et al. O sistema português de farmacovigilância. **Acta Med Port** . Portugal, v.25, n.4, p. 241-249, jul-ago 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE, 2013). **Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais**. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2012/serie\\_2001\\_2012\\_tcu.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2012/serie_2001_2012_tcu.shtm)>. Acesso em: 01/07/2013

IVAMA, A. M.; SOUZA, N. R. A Importância da Farmacovigilância: Monitorização da Segurança dos Medicamentos. **Revista RACINE**, v. 86, p. 82-88, mai./jun. 2005.

MASTROIANNI, P.; VARALLO, F.R. **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013, 184 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Executiva – SE. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento – AESD. Núcleo Nacional de Economia da Saúde – Nunes. **Estrutura de Mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira.** Brasília, DF. 2007.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **International drug monitoring: the role of national centers: report of a OMS meeting.** Geneva: OMS, 1972. 48 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **International Conference on Primary Health Care.** Alma Ata: OMS, 1978.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Legal status of Traditional Medicines and complementary/Alternative Medicine: A worldwide review.** OMS, 2001. 200 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products.** Reino Unido: OMS, 2002. 48 p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **The world medicines situation 2011: traditional medicines: global situation, issues and challenges.** Geneva: OMS, 2011. 12p. Disponível em: <[http://www.amhb.org.br/media/OMS\\_TM\\_SITUAT.pdf](http://www.amhb.org.br/media/OMS_TM_SITUAT.pdf)> Acesso em: 16 maio 2012.

PERFEITO, J.P.S. O Registro Sanitário de Medicamentos Fitoterápicos no Brasil: Uma Avaliação da Situação atual e das razões de Indeferimento. Dissertação (Mestrado) – Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2012, 163 p.

RIBEIRO-VAZ, I. et al. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. **Revista de Saúde Pública.** São Paulo –SP, v. 45, n. 1, p.129-35, 2011.

ROSA, C. da.; CÂMARA, S.G.; BÉRIA, J.U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciência &Saúde Coletiva.** Rio de Janeiro – RJ, v. 16, n. 1, p.311-318. 2011

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Caderno de Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v.14, n.2, p. 237-263, abr./jun., 1998.

SALVI, R.M.; HEUSER, E.D. **Interações Medicamentos X Fitoterápicos**: em busca de uma prescrição racional. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2008. 116 p.

SANT'ANA, P. J. P. de; ASSAD, A. L. D. Programa de Pesquisa em Produtos Naturais: a Experiência da CEME. **Química Nova**. São Paulo, SP, v. 27, n. 3, p. 508-512, 2004.

SANTOS, R.L. et al. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.13, n.4, p. 486-491, 2011.

SEMINÁRIO NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS, FITOTERÁPICOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA. 2003. Brasília. **Preparatório à Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica**. Recomendações. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes\\_conf\\_nac\\_medica.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_conf_nac_medica.pdf)>. Acesso em: 10/08/2013

SILVEIRA, P. F. da; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e Reações adversas às Plantas Mediciniais e Fitoterápicos: Uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Curitiba-PR, v. 18, n. 4, p. 618 – 626, out.-dez. 2008.

SINGH, S.; ERNST, E. **Truque ou Tratamento**. Verdades e mentiras sobre a medicina alternativa. Rio de Janeiro: Record, 2013.

TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. L. Fitoterapia Popular: a Busca Instrumental Enquanto Prática Terapêutica. **Texto Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 15, n. 1, p. 115-21, 2006.

VEIGA JUNIOR, V.F.; MELLO, J.C.P. As monografias sobre plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba-PR, v. 18, n. 3, p. 464-471, jul./set. 2008.

WIKTOROWICZ M.E. et al. Research networks involved in post-market pharmacovigilance in the United States, United Kingdom, France, New Zealand, Australia, Norway and European Union: Lessons for Canada. Edmonton, Canada: **Canadian Patient Safety Institute**, 2008.





**ANEXO**

Aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná – Setor de  
Ciências da Saúde

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - SETOR DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL: PANORAMA DO CENÁRIO NACIONAL DA FITOTERAPIA COM ÊNFASE NA SAÚDE PÚBLICA

**Pesquisador:** Luciane Otaviano de Lima

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 08101212.6.0000.0102

**Instituição Proponente:** Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 178.733

**Data da Relatoria:** 19/12/2012

#### **Apresentação do Projeto:**

O estudo trata de questões que abrangem duas áreas fundamentais dentro do contexto farmacêutico, trabalhando com a farmacovigilância inserida na fitoterapia. A pesquisa busca evidenciar as notificações de eventos adversos/queixas técnicas relacionadas a fitoterápicos ocorridas no período de 2008 a 2012 notificados no Sistema Nacional de notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA).

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Geral:

Conhecer o atual cenário brasileiro da fitoterapia, quanto à prática da farmacovigilância, com ênfase nos produtos fitoterápicos disponibilizados no Sistema Único de Saúde.

Objetivo Específicos:

Quantificar e caracterizar as notificações de eventos adversos e de queixas técnicas referentes aos fitoterápicos no Brasil; Identificar a prevalência de fitoterápicos que apresentaram queixas técnicas e eventos adversos no período em questão; Avaliar o perfil das notificações de fitoterápicos no Brasil, de acordo com região e Estado; Contribuir com a Saúde Pública brasileira, e com Serviço de Vigilância Sanitária, conhecendo o panorama atual da fitoterapia, e evidenciando a importância da implementação da Farmacovigilância para obtenção de melhores padrões de qualidade e segurança dos fitoterápicos, e consequentemente favorecer a melhoria da saúde dos usuários destes medicamentos.

Endereço: Rua Padre Camargo, 280

Bairro: 2ª andar

UF: PR

Telefone: (41)3360-7259

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - SETOR DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O presente projeto apresenta riscos e benefícios bem definidos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta, a partir de sua reformulação, contribuição para o campo e o contorno ético adequado

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foi anexada a declaração final modelo CONEP, onde o Co participante declara ter lido e concordar com o Parecer deste CEP/SD.

**Recomendações:**

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

É obrigatório trazer ao CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para que seja carimbado com a data de sua aprovação pelo CEP/SD.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa, tanto o sujeito como o pesquisador deverão rubricar todas as páginas do TCLE, opondo assinaturas na última página do referido Termo (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS)

Endereço: Rua Padre Camargo, 280

Bairro: 2º andar

UF: PR

Telefone: (41)3360-7259

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - SETOR DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE/ SCS -



CURITIBA, 19 de Dezembro de 2012

---

**Assinador por:**  
**Claudia Seely Rocco**  
**(Coordenador)**

Endereço: Rua Padre Camargo, 280

Bairro: 2º andar

UF: PR

Telefone: (41)3360-7259

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

E-mail: [cometica.saude@ufpr.br](mailto:cometica.saude@ufpr.br)