

# Avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos em um hospital público de Minas Gerais

## Evaluation of adverse drug reactions notifications at a public hospital in Minas Gerais

Thaís Cristina de Lima\* 

Priscila Portes de Almeida 

Dayana Gontijo de Oliveira Resende 

### RESUMO

**Introdução:** As reações adversas a medicamentos (RAM) são consideradas um grave problema de saúde pública, sendo responsáveis pelo aumento da morbimortalidade e dos custos com a saúde. **Objetivo:** Conhecer o perfil de ocorrência e descrever as características dos casos de RAM notificadas em um hospital sentinela de Minas Gerais. **Método:** Estudo observacional, descritivo e transversal, que utilizou como fonte a planilha de notificações de suspeita de RAM da Gerência de Risco do hospital no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019. **Resultados:** Foram analisadas 255 notificações, sendo a maioria provenientes de busca ativa (69,4%), envolvendo 269 medicamentos e 328 episódios de RAM. O setor com maior número de notificações foi a clínica médica (43,9%). A faixa etária dos pacientes mais acometidos se situou entre 19-59 anos (54,5%), predominando o sexo masculino (50,6%) e a raça branca (54,1%). Grande parte das RAM manifestou-se por meio de distúrbios no sistema tegumentar (36,3%), com gravidade leve (63,9%), provindos principalmente do uso de anti-infecciosos sistêmicos (44,6%). **Conclusões:** As notificações de RAM são recorrentes no âmbito hospitalar e o conhecimento destas permite traçar seu perfil clínico, auxiliando na sua prevenção e contribuindo para a maior segurança do paciente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Farmacovigilância; Notificação; Reações Adversas a Medicamentos

### ABSTRACT

**Introduction:** Adverse drug reactions (ADR) are considered a serious public health problem, being responsible for an increase in morbidity and mortality and health costs. **Objective:** To know the occurrence profile and to describe the characteristics of the cases of ADR notified in a sentinel hospital in Minas Gerais. **Method:** Observational, descriptive and cross-sectional study, which used as a source the spreadsheet of suspected ADR reports from the hospital's risk management from January 2015 to December 2019. **Results:** 255 notifications were analyzed, the majority coming from active search (69.4%), involving 269 medications and 328 episodes of ADR. The sector with the highest number of notifications was the Medical Clinic (43.9%). The age range of the most affected patients was between 19-59 years (54.5%), predominantly male (50.6%) and white (54.1%). Most of the ADR were manifested through disorders in the integumentary system (36.3%), with mild severity (63.9%), mainly due to the use of systemic anti-infectives (44.6%). **Conclusions:** It is concluded that the notifications of ADR are recurrent in the hospital and their knowledge allows to outline their clinical profile, helping to prevent them and contributing to greater patient safety.

**KEYWORDS:** Pharmacovigilance; Notification; Adverse Drug Reactions

Hospital Regional Antônio Dias,  
Fundação Hospitalar do Estado de  
Minas Gerais (Fhemig), Patos de  
Minas, MG, Brasil

\* E-mail: [thalima95@gmail.com](mailto:thalima95@gmail.com)

Recebido: 23 abr 2021

Aprovado: 07 out 2021



## INTRODUÇÃO

Os medicamentos são insumos indispensáveis na assistência à saúde, sendo a forma de tratamento mais utilizada no cuidado dos usuários, considerados essenciais por melhorarem a resolubilidade dos serviços de saúde e preservarem a vida<sup>1</sup>. Entretanto, para que a farmacoterapia tenha êxito e produza os resultados esperados, é indispensável que os medicamentos apresentem qualidade, segurança, eficácia e que sejam prescritos e utilizados racionalmente<sup>2</sup>.

Análises direcionadas à segurança do fármaco são realizadas em ensaios clínicos antes da comercialização do medicamento. Porém, tais estudos apresentam inúmeras limitações, como: a restrição no número de doentes, a exclusão de doentes de risco, a dificuldade na detecção de reações raras, a curta duração dos ensaios, ambiente controlado e a exclusão de terapêuticas associadas<sup>3</sup>. Esses fatores limitantes reforçam a necessidade de uma contínua monitorização pós-comercialização do medicamento e de uma avaliação do risco/benefício<sup>4</sup>.

Nesse contexto está inserida a farmacovigilância, ciência que surgiu da necessidade de ações precoces para a promoção do uso seguro dos medicamentos na população, visando monitorá-los durante todo o seu ciclo de vida, por meio de atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos (EA) que podem surgir com o seu uso<sup>5</sup>. No Brasil, a estratégia para consolidar as ações de farmacovigilância surgiu a partir da criação da Rede de Hospitais Sentinela, um projeto idealizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 2001, com o objetivo de construir uma rede de colaboradores que atuasse no monitoramento ativo do desempenho e segurança de produtos utilizados nos serviços de saúde<sup>6,7</sup>.

Ainda atuante, a Rede Sentinela permanece aberta para que qualquer estabelecimento de atenção à saúde, que em qualquer tempo, solicite o seu credenciamento como instituição participante, colaboradora, centro de cooperação ou centro de referência. Em 2018, a rede era composta por 259 hospitais espalhados por todo o território nacional, sendo 16 na região Norte, 12 na Centro-Oeste, 53 na Nordeste, 128 na Sudeste e 50 na Sul. O hospital participante do estudo é credenciado à rede desde 2008, tornando-se um membro ativo na divulgação dos EA ocorridos na instituição<sup>6,8</sup>.

O EA é definido como a ocorrência, em seres humanos, de qualquer efeito não desejado, decorrente da utilização de produtos sob vigilância sanitária, podendo ser evitável ou não<sup>9</sup>. Dentre os diferentes tipos de EA envolvendo a farmacoterapia está a reação adversa a medicamento (RAM), que se constitui um fator intrínseco ao próprio uso do fármaco e reflete uma resposta que seja prejudicial, não intencional e que ocorre nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica<sup>10</sup>.

Inúmeros fatores podem influenciar no aparecimento da RAM, tais como: a idade (devido condição fisiológica), o gênero (a diferença da composição corporal entre homens e mulheres pode

favorecer ou atrapalhar a absorção, dependendo das características do fármaco), os fatores farmacogenéticos (diferenças no perfil genético, como, por exemplo, a variabilidade relacionada às enzimas do citocromo P450), as insuficiências hepáticas e renais (comprometimento da metabolização e excreção do fármaco) e a automedicação<sup>11</sup>.

A classificação empregada para as RAM, proposta por Rawlins e Thompson em 1998, subdivide-as em dois grupos: as que resultam de efeitos farmacológicos normais, no entanto com intensidade aumentada, e as que possuem efeitos farmacológicos totalmente anormais. Essas primeiras seriam o resultado de uma ação e um efeito farmacológico exagerado de um fármaco administrado em doses terapêuticas habituais (tipo A). E as segundas são inesperadas (bizarras), ainda que considerando as propriedades farmacológicas de um medicamento administrado em doses habituais (tipo B). Esta classificação foi estendida pelos mesmos autores, incluindo os tipos C (dependentes de dose e tempo), D (reações tardias), E (síndromes de retirada) e F (reações que produzem falha terapêutica)<sup>12</sup>.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as suspeitas de RAM ainda são analisadas e classificadas quanto: à causalidade (definida, provável, possível, condicional e não relacionada) e à gravidade (leve, moderada, grave e fatal). Em relação à causalidade, deve ser feita uma análise para estabelecer uma relação causal entre o medicamento suspeito e a reação ocorrida no indivíduo. Já em relação à gravidade, as RAM são avaliadas de acordo com o risco e dano que podem acarretar para o indivíduo<sup>13,14</sup>.

As RAM figuram como a quarta causa de óbito nos Estados Unidos, estimando-se que cerca de 100.000 pessoas morram nos hospitais a cada ano por esse motivo. Essa alta incidência pode resultar em uma taxa de mortalidade maior que as atribuídas aos pacientes com AIDS, câncer de mama ou atropelamentos<sup>15</sup>. De forma geral, estudos internacionais relatam uma prevalência de 10% a 30% dessas reações durante a hospitalização. No Brasil, a epidemiologia sobre RAM durante a hospitalização é pouco investigada e os trabalhos publicados geralmente são limitados a hospitais de ensino<sup>16</sup>. Dentre alguns estudos realizados nos últimos anos que avaliaram a ocorrência de RAM durante a internação, identificou-se a presença destas em casos que variam de 46% a 85%, dependendo da amostragem analisada<sup>17,18,19</sup>.

Na instituição em estudo, os casos de RAM identificados são notificados por qualquer profissional da instituição ao setor de Gerência de Riscos através do preenchimento manual ou virtual de um Formulário de Notificação de Incidente Adverso. Após análise e investigação da ocorrência por um farmacêutico, é dada à Anvisa a ciência dessa ocorrência através de sistema de notificação. Até o final do ano de 2019, as notificações de RAM eram cadastradas na Anvisa por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), no entanto, em 2020, tal sistema foi substituído pelo VigiMed, uma versão do Sistema VigiFlow utilizado pela OMS, visando organizar melhor o fluxo das notificações, possibilitando a criação de relatórios mais precisos



sobre RAM e contribuindo para o monitoramento da segurança de medicamentos em nível mundial<sup>20</sup>.

A notificação de RAM aparece como um instrumento regulatório fundamental para alimentar o sistema de farmacovigilância do país e, assim, nortear as decisões da Anvisa e demais órgãos regulatórios competentes<sup>20</sup>. Dentre os diversos métodos de farmacovigilância utilizados no contexto hospitalar, destacam-se a notificação espontânea e a busca ativa, sendo o primeiro um tipo de vigilância passiva e o segundo, de vigilância ativa<sup>21</sup>.

O sistema de notificação espontânea consiste na comunicação voluntária de incidentes relacionados à saúde, efetuada pelos profissionais de saúde, que prestam assistência direta e que são os conhecedores da situação clínica dos pacientes<sup>22</sup>. O método de busca ativa ocorre através de revisões dos prontuários e entrevistas com pacientes e/ou prescritores, em busca de dados que são utilizados como rastreadores, marcadores ou sinalizadores de potenciais RAM. Uma vez encontrados, atuam como pistas para conduzir a investigação clínica da RAM<sup>23</sup>.

Embora a revisão retrospectiva de prontuários seja considerada o método de coleta de dados mais adequado para a avaliação das RAM, ela apresenta como limitação a dificuldade de detectar os incidentes que não forem relatados pela equipe de saúde e tampouco observados por quem revisa os prontuários, o que pode subestimar a ocorrência de incidentes<sup>15</sup>. As notificações espontâneas oferecem muitas vantagens, como: a facilidade de utilização, a adaptação a diferentes realidades, a possibilidade de fornecer dados sobre incidentes desconhecidos, além do baixo custo de implantação e manutenção. Entretanto, as limitações do método residem na adesão e na dificuldade em se estabelecer causalidade entre o risco e a ocorrência de incidentes<sup>24</sup>.

Estima-se que apenas 6% de todas as RAM sejam notificadas, sendo a subnotificação um dos grandes obstáculos para maior eficácia desse sistema<sup>22</sup>. Tal problema baseia-se na falta de conhecimento sobre o que é uma RAM e seu impacto, na alegação de dificuldade para realizar uma notificação com a extensão e a natureza do que deve ser relatado, o tipo de sistema de notificação, a facilidade para enviá-la e, principalmente, o receio de punições<sup>1</sup>. A subnotificação pode levar a falsas conclusões de que um risco real está ausente, revelando uma problemática que afeta diretamente a saúde do paciente<sup>21</sup>. Estudo realizado por Patel et al.<sup>25</sup> em 2016 evidenciou que uma porcentagem média de até 45,11% é atribuída para episódios evitáveis de RAM que originam internações hospitalares.

As RAM são consideradas um grave problema de saúde pública, uma vez que, além de serem responsáveis pelo aumento da morbimortalidade entre pacientes, também prolongam o tempo de permanência hospitalar e, conseqüentemente, geram mais gastos aos sistemas de saúde. Portanto, causam impacto negativo no âmbito clínico, humanístico e econômico<sup>26</sup>. Como estratégia de intervenção, vários hospitais implantaram programas de farmacovigilância, com o intuito de detectar, analisar e prevenir as RAM. No entanto, estudos desenvolvidos sobre o tema e a adesão dos profissionais ao sistema de notificação de suspeita de RAM ainda são escassos<sup>14</sup>.

Nesse sentido, torna-se importante conhecer o perfil das RAM ocorridas em uma instituição, a fim de detectar possíveis problemas relacionados ao uso de medicamentos, proporcionando conhecimento técnico-científico voltado para atuar na prevenção ou minimização dos danos, assim como promover o uso seguro e racional desses medicamentos.

O presente estudo teve por objetivo conhecer o perfil de ocorrência e descrever as características dos casos de RAM notificadas em um hospital sentinela no interior do estado de Minas Gerais, entre os anos de 2015 e 2019.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo do tipo observacional, descritivo e transversal, cuja finalidade foi analisar os dados das notificações de RAM de um hospital sentinela do interior de Minas Gerais.

Adotou-se como cenário de estudo o Hospital Regional Antônio Dias (HRAD), uma instituição hospitalar pública vinculada à Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), localizada no município de Patos de Minas, Minas Gerais, referência regional em atendimento de urgência e emergência para uma população de aproximadamente 700 mil habitantes, distribuída pelos 33 municípios da Região Ampliada Noroeste<sup>27</sup>.

Foram selecionadas e analisadas as notificações de RAM voluntárias e provenientes de busca ativa, registradas no banco de dados da Gerência de Riscos do hospital em estudo, que contemplavam os seguintes critérios: 1) ter sido notificada entre o período de 1º de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2019; 2) ser oriunda de RAM utilizado em dose usual em seres humanos; 3) ter sido notificada por este hospital sentinela a partir de reações ocorridas em ambiente intra ou extra-hospitalar; e 4) conter as informações principais: origem da notificação, idade, sexo, medicamento suspeito de desencadear a RAM, manifestação clínica e grau de dano ao paciente. As notificações que não contemplassem tais critérios seriam excluídas do estudo.

O banco de dados contendo as notificações foi disponibilizado pela Gerência de Riscos após o consentimento do Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG, juntamente com a aprovação do projeto submetido à Plataforma Brasil, de acordo com o parecer nº 4.197.048. Mediante a obtenção da planilha de notificações de RAM, foi realizado o preenchimento de um formulário específico, com a adição das variáveis analisadas no estudo: idade, sexo, raça, origem da notificação, setor de ocorrência, tempo de internação, ano da notificação, medicamento a que foi atribuído a reação adversa, manifestação clínica da RAM, grau de dano ao paciente e o desfecho do evento. Uma vez identificadas inconsistências no preenchimento das RAM, optou-se por realizar uma pesquisa complementar no prontuário eletrônico do Sistema de Gestão Hospitalar (SIGH), a fim de evitar a redução do espaço amostral por exclusão de notificações incompletas.

Após a coleta e compilação dos dados, os medicamentos envolvidos foram classificados de acordo com o primeiro nível do código *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), que classifica as drogas



de acordo com o sistema anatômico, terapêutico e químico<sup>28</sup>, e quanto ao tipo da RAM conforme o primeiro nível do código *Adverse Reaction Terminology* (ART), uma terminologia da OMS para codificação racional de termos de RAM<sup>29</sup>. Os dados obtidos foram registrados em planilhas do Microsoft Office Excel® 2016 e analisados em termos de números absolutos, porcentagens, medianas e prevalência, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) e nível de significância estatística de 5%.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019 foram realizadas 255 notificações de suspeita de RAM no HRAD, sendo que 44 (17,3%) ocorreram no ano de 2015, 40 (15,7%), no ano de 2016, 74 (29,0%), em 2017, 35 (13,7%), em 2018 e 62 (24,3%), no ano de 2019, obtendo-se uma média de 51 notificações por ano. Nenhuma notificação enquadrou-se nos critérios de exclusão e necessitou ser descartada.

O número de notificações obtido ( $n = 255$ ) é considerado alto em comparação com outros estudos realizados no mesmo período. Levantamento feito por Duarte et al.<sup>16</sup> no ano de 2014 em um hospital oncológico sentinela da Paraíba encontrou um total de 171 notificações entre os anos de 2008 a 2012. Um número inferior de notificações também foi encontrado no estudo de Valdez-Ramírez, realizado em um hospital mexicano no período de 2014 a 2019, no qual obteve apenas 137 notificações de casos de RAM<sup>16,32</sup>.

O principal método observado para detecção de notificações suspeitas de RAM foi por busca ativa (69,4%), tendo a notificação espontânea correspondido a 30,6% dos casos. Em estudo similar realizado em 2011 por Romeu et al.<sup>15</sup>, essa mesma tendência foi observada, no qual, durante o período de estudo, foram analisadas 99,1% das notificações provenientes de busca ativa. Grande parte das notificações realizadas pelo método de busca ativa foram preenchidas pela equipe de farmácia clínica, que tem como parte do trabalho diário avaliar detalhadamente a efetividade e segurança dos medicamentos, o que facilita o reconhecimento das RAM e uma análise mais aprofundada das ocorrências.

As notificações foram realizadas por todos os setores assistenciais do hospital, de acordo com a Tabela 1. A unidade de internação que mais registrou casos de RAM foi a clínica médica (43,9%), seguida do pronto atendimento (19,6%) e da unidade de terapia intensiva (UTI) adulto (14,5%). Demais pesquisadores apontaram a clínica médica como o principal setor acometido pelas RAM em trabalhos semelhantes ao presente estudo<sup>30,18</sup>. A maior frequência de notificações nessa unidade de internação pode ser explicada pelas características dos usuários do setor, como um maior número de doenças crônicas e polimedicação<sup>31</sup>.

A mediana do tempo de internação dos pacientes que apresentaram RAM foi de 18 dias (IC95% = 14,2-21,8), sendo o menor tempo um dia no pronto atendimento/observação e o maior 166 dias na UTI neonatal. Esse resultado é próximo ao encontrado em estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no qual o tempo médio de hospitalização foi de 17 dias<sup>30</sup>. Convém relatar que a comparação

entre média e mediana foi necessária pelo fato de não terem sido encontrados trabalhos descrevendo a mediana do tempo de internação de pacientes acometidos por RAM.

O grande número de pacientes hospitalizados em razão de diferentes diagnósticos e a susceptibilidade dos agravos provocados por longos períodos de assistência podem justificar a média de dias de internamento. Contudo, a literatura reforça que as RAM constituem causas significativas de aumento do tempo de permanência hospitalar, gerando ônus para o sistema de saúde e crescimento dos riscos para o paciente inerentes ao ambiente hospitalar<sup>34</sup>.

Com relação ao perfil dos pacientes acometidos pelas RAM, houve uma diferença mínima entre o sexo, tendo o masculino e feminino protagonizado, respectivamente, 50,6% e 49,4% das reações. Tal resultado foi similar ao encontrado em um estudo realizado por Lobo et al.<sup>35</sup>, em que 55,7% das RAM ocorreram em homens e 44,3%, em mulheres. Trabalho realizado em um hospital universitário do Brasil também demonstrou que as RAM foram mais frequentes no sexo masculino (55,0%) quando comparadas ao sexo feminino (45,0%)<sup>18</sup>.

No entanto, alguns autores relataram que as mulheres são mais susceptíveis a desenvolverem RAM, possivelmente devido a fatores como uso de anticoncepcionais, alterações hormonais e maior concentração de tecido adiposo<sup>36</sup>. Vale ressaltar que nos setores de clínica médica e cirurgia geral, 58,0% e 57,1% dos episódios de RAM, respectivamente, acometeram indivíduos do sexo feminino.

Quanto à idade dos pacientes acometidos pelas RAM, para uma melhor visualização dos resultados, foi realizada divisão por faixas etárias, sendo estas entre 0-18 anos (crianças e adolescentes), 19-59 anos (adultos) e 60 anos ou mais (idosos)<sup>37</sup>. Todas as faixas etárias foram observadas nas notificações, sendo a idade mediana de 49 anos (IC95% = 46,3-51,2), variando entre sete dias de vida e 91 anos, semelhante à encontrada em trabalho realizado por Magalhães et al.<sup>38</sup> em 2017, no qual a média de idade foi de 51,8 anos. Também não foram encontrados estudos descrevendo a mediana de idade de pacientes hospitalizados acometidos por RAM, fazendo-se necessário uma comparação entre média e mediana.

Tabela 1. Notificações de ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM) por setores do Hospital Regional Antônio Dias (HRAD).

Setor	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Clínica médica	112	43,9
Pronto atendimento	50	19,6
UTI adulto	37	14,5
Ortopedia	32	12,5
Cirurgia geral	14	5,5
Pediatria	5	2,0
UTI neonatal	4	1,6
Bloco cirúrgico	1	0,4
Total	255	100,0

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

UTI: Unidade de Terapia Intensiva.



Diferentemente da maioria dos estudos que afirmaram ser os idosos a classe mais susceptível às RAM devido a alterações fisiológicas que determinam mudanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, no presente trabalho, o grupo etário que apresentou o maior número de RAM foi o de 19 a 59 anos (54,5%), prevalecendo a raça branca (54,1%) (Tabela 2). Contudo, os idosos também tiveram grande participação nos episódios de RAM, representando 33,3% dos casos.

Pesquisa de caráter transversal realizada em um hospital de ensino referência para o noroeste do estado de São Paulo destaca a faixa etária de 26-59 anos como a mais notificada no período de junho de 2012 a julho de 2014 (n = 64; 42,4%), consolidando com a faixa etária mais prevalente nesse estudo<sup>19</sup>. Ressalta-se que o HRAD é referência para traumas, situação na qual a maioria dos pacientes internados pertence ao gênero masculino, com idade correspondente à faixa etária que apresentou maior número de notificações de suspeitas de RAM.

Observou-se ainda que a maioria dos pacientes acometidos pelas RAM eram brancos. Sabe-se que diferentes grupos étnicos apresentam riscos diferenciados para RAM, seja por uma mudança na constituição genética, seja por fatores culturais que aumentam os riscos da ocorrência dos eventos. A título de exemplificação, indivíduos negros em uso de fármacos cardiovasculares são mais susceptíveis ao desenvolvimento de RAM do que não negros, segundo estudo realizado por McDowell et al.<sup>39</sup> em 2006.

As 255 notificações de RAM envolveram 269 medicamentos, correspondendo a 97 princípios ativos diferentes. Torna-se válido ressaltar que em alguns casos de RAM houve a suspeita de mais de um medicamento, evidenciando a dificuldade em detectar com precisão qual deles desencadeou a reação adversa. Esses medicamentos, segundo a classificação do primeiro nível do código ATC, pertencem principalmente à classe de anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (44,6%). Cerca de 13,8% dos episódios foram associados aos medicamentos que atuam no sistema nervoso e 11,2% com os fármacos que agem no sangue e nos órgãos hematopoiéticos (Tabela 3). Em 2011, Romeu et al.<sup>15</sup> também relataram tais classes como as principais responsáveis pelas RAM ocorridas num hospital sentinela de Fortaleza.

**Tabela 2.** Perfil dos pacientes presentes nas notificações devido à ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM).

	Sexo					
	Masculino		Feminino		Total	
Idade (anos)	n	%	n	%	n	%
0 a 18	22	71,0	9	29,0	31	12,2
19 a 59	69	49,6	70	50,4	139	54,5
60 ou mais	38	44,7	47	55,3	85	33,3
Total	129	50,6	126	49,4	255	100,0
Raça/Cor						
Branco	72	52,2	66	47,8	138	54,1
Pardo	53	51,5	50	48,5	103	40,4
Negro	2	22,2	7	77,8	9	3,5
Não informada	2	40,0	3	60,0	5	2,0

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Os anti-infecciosos gerais para uso sistêmico destacam-se como a principal classe responsável por causarem RAM em vários estudos, como no realizado por Magalhães et al.<sup>38</sup> em um hospital sentinela de Fortaleza, no qual protagonizaram 55,8% dos casos de RAM, corroborando com os resultados encontrados nesta pesquisa. Muitos pacientes são expostos a protocolos de tratamento prolongados, e a maioria deles acaba por receber algum anti-infeccioso durante o período de hospitalização, às vezes em esquemas de politerapia, o que se torna um fator agravante para ocorrência de EA dessa classe, além de contribuir para o aparecimento da resistência microbiana<sup>40</sup>.

No universo amostral avaliado, pode-se observar que o anti-infeccioso mais notificado foi a vancomicina (7,4%; n = 20), um antibacteriano pertencente à classe dos glicopeptídeos. Em 2015, Loução et al.<sup>18</sup> realizaram um estudo sobre RAM em um hospital do Paraná e também relataram a vancomicina como o medicamento mais relacionado a suspeitas de reações adversas, com 8,3% dos casos, equiparando ao resultado encontrado nesta pesquisa. Este fato, que se repete em outras publicações, pode estar relacionado com o tempo de administração do fármaco, que pode gerar mecanismos farmacodinâmicos que levam a liberação de histamina e contribuir para o aparecimento de RAM, principalmente as cutâneas<sup>42</sup>.

Fármacos que atuam no sistema nervoso assim como no sangue e órgãos hematopoiéticos também se destacaram nas notificações de RAM do presente estudo, contribuindo com 13,8% e 11,2% dos casos, respectivamente. Pesquisa realizada por Basile em um hospital universitário do estado de São Paulo revelou que os medicamentos mais comumente envolvidos nas RAM também foram os pertencentes às classes farmacológicas com atividade no sistema nervoso (35,6%) e sangue e órgãos hematopoiéticos (14,9%), apresentando uma similaridade com os resultados desta pesquisa<sup>41</sup>.

Dentre os fármacos que atuam no sistema nervoso, pode-se observar que o mais notificado foi a dipirona (27,0%), um analgésico

**Tabela 3.** Classificação dos fármacos notificados suspeitos de causarem as reações adversas a medicamentos (RAM), de acordo com o primeiro nível da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC).

Classe ATC	N	%
[J] Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	120	44,6
[N] Sistema nervoso	37	13,8
[B] Sangue e órgãos hematopoiéticos	30	11,2
[M] Sistema músculo esquelético	24	8,9
[A] Trato alimentar e metabolismo	13	4,8
[G] Sistema gênito-urinário e hormônios sexuais	13	4,8
[C] Sistema cardiovascular	12	4,5
[R] Sistema respiratório	06	2,2
[H] Preparações hormonais sistêmicas	04	1,5
[V] Vários	04	1,5
[D] Dermatológicos	03	1,1
[L] Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	02	0,7
[S] Órgãos sensoriais	01	0,4
Total	269	100,0

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.





e antipirético amplamente utilizado no Brasil, pertencente ao grupo das pirazolonas. Estudo realizado em um hospital universitário também evidenciou a dipirona como um dos medicamentos mais relatados no desenvolvimento de RAM (6,7%)<sup>18</sup>. Com relação ao sangue e aos órgãos hematopoiéticos, a varfarina (33,3%), antitrombótico antagonista da vitamina K, foi o fármaco com maior envolvimento nos casos de RAM, equiparando aos achados do estudo de Reis, no qual a varfarina apareceu como um dos principais medicamentos envolvidos nas reações que contribuíram para a internação de idosos (15,3%)<sup>44</sup>.

Salienta-se que a maioria das RAM, desencadeadas pelos fármacos que possuem atividade no sangue e órgãos hematopoiéticos, acometeu principalmente pacientes com idade superior a 60 anos. Ribas e Oliveira avaliaram o perfil dos medicamentos prescritos para idosos em uma Unidade Básica de Saúde e demonstraram que o referido grupo terapêutico é frequentemente indicado no tratamento das doenças cardiovasculares, uma das principais causas de morte em idosos, o que justifica a analogia<sup>43</sup>.

No que tange as manifestações clínicas das RAM observadas no estudo, constatou-se que o sistema tegumentar foi o mais afetado, sendo responsável por 36,3% (n = 119) dos sintomas, destacando-se o prurido (42,0%, n = 50), o *rash* cutâneo (21,0%, n = 25) e o eritema (16,0%, n = 19). Por conseguinte, reportaram-se os distúrbios cardiovasculares (hiperemia, taquicardia e tromboembolismo), representando 13,7% (n = 45) das RAM, seguidos das alterações no sistema nervoso central e periférico (isquemias/hemorragias cerebrais, tremores e agitação), totalizando 12,8% (n = 42) dos eventos (Tabela 4). Em vários casos, um único paciente apresentou mais de uma reação, o que acarretou um total de 328 episódios de RAM no período estudado, nos quais os anti-infecciosos tiveram contribuição majoritária.

Realidade semelhante foi observada em pesquisa realizada por Oliveira et al.<sup>19</sup> em 2018, na qual o sistema tegumentar foi o mais afetado pelas RAM, sendo responsável por 33,1% dos sintomas.

**Tabela 4.** Distribuição das manifestações clínicas das reações adversas a medicamentos (RAM), de acordo com o sistema acometido.

Órgãos e sistemas	n	%
Distúrbios do sistema tegumentar	119	36,3
Distúrbios cardiovasculares	45	13,7
Distúrbios do sistema nervoso	42	12,8
Distúrbios gastrointestinais	25	7,6
Distúrbios renais e urinários	20	6,1
Distúrbios gerais	17	5,2
Distúrbios do sangue e sistema linfático	16	4,9
Distúrbios respiratórios	13	4,0
Distúrbios no local de administração	10	3,0
Distúrbios endócrinos	10	3,0
Distúrbios metabólicos e nutricionais	10	3,0
Distúrbios oculares	1	0,3
Total	328	100,0

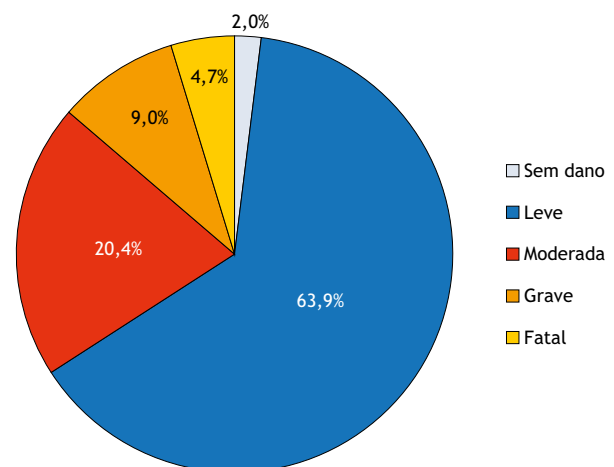
Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Acredita-se que as reações dermatológicas foram predominantes, provavelmente, por serem de fácil visualização<sup>19</sup>. Em 2010, estudo transversal ministrado por Varallo<sup>17</sup> em um hospital de ensino identificou alterações no sistema cardiovascular (14,6%) como uma das principais manifestações clínicas decorrentes das RAM, assim como uma pesquisa realizada com utentes em Portugal, que encontrou a maioria dos sinais e sintomas de RAM atrelados a alterações no sistema nervoso (14,4%)<sup>45</sup>, dados esses que corroboram com o presente estudo.

Quanto à gravidade das RAM, os incidentes foram, em sua grande parte, classificados como leves (n = 163, 63,9%), ou seja, reações de pequena importância clínica e de curta duração, que não afetaram substancialmente a vida do paciente. Observou-se ainda o aparecimento de 52 (20,4%) casos de gravidade moderada - que podem ter causado ou prolongado a internação hospitalar, necessitando do uso de antídotos, 23 (9,0%) graves - ameaçando diretamente a vida do paciente, podendo deixar sequelas permanentes - e 12 (4,7%) fatais, resultando em óbitos<sup>13</sup> (Figura).

Loução et al.<sup>18</sup> avaliaram a gravidade dos casos de RAM em um Hospital Universitário Geral do Oeste do estado do Paraná, de janeiro de 2012 a dezembro de 2013, e também relataram a prevalência dos episódios leves (50,0% dos casos), ratificando com os achados dessa pesquisa. Apesar da conhecida subnotificação, o ato de notificar proporciona uma maior atenção para a reação exposta, permitindo intervenções e contribuindo para um menor risco de evolução para um caso grave ou fatal<sup>35</sup>.

No período analisado, 12 indivíduos que desenvolveram RAM evoluíram para o desfecho óbito, principalmente em decorrência de alterações no sistema nervoso central, desencadeadas pelo uso de medicamentos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos, como a varfarina. Tal fármaco tem sido considerado a principal terapêutica anticoagulante oral há aproximadamente 50 anos, o qual é amplamente distribuído pelo Sistema Único de Saúde em todo o Brasil<sup>46</sup>. Contudo, está entre os medicamentos mais envolvidos nas RAM, visto que apresenta estreita janela terapêutica,



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

**Figura.** Classificação das reações adversas a medicamentos (RAM) quanto à gravidade.



ampla variedade na dose-resposta e alto risco para sangramentos principalmente em idosos, devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas decorrentes do envelhecimento<sup>44</sup>.

Constatou-se ainda que dois pacientes manifestaram a grave Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), sendo que um deles foi internado por esse motivo e o fármaco suspeito de causar a RAM foi o alopurinol, enquanto no outro caso, o paciente desenvolveu a síndrome durante a internação, sendo o meropenem e/ou ceto-profeno os possíveis envolvidos. No entanto, apesar da gravidade da SSJ, ambos os indivíduos tiveram desfecho recuperado. Embora a etiopatogenia da doença seja incerta e que provavelmente se trate de um processo mediado imunologicamente, uma das causas é a exposição a drogas e aos medicamentos, ratificando com o trabalho de Mockenhaupt<sup>47</sup>, no qual se afirmou que os principais fármacos desencadeantes da SSJ são os anti-infecciosos, o alopurinol e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), corroborando com os achados desta pesquisa.

A presente pesquisa possibilitou traçar o perfil das notificações de farmacovigilância no hospital pesquisado, porém algumas limitações comprometeram um maior rendimento e aproveitamento dos resultados. Dentre elas, a falta de informações em algumas descrições de RAM, que dificultou a classificação e suscitou a necessidade de uma pesquisa complementar no prontuário eletrônico do SIGH, de modo que todas as variáveis propostas fossem preenchidas.

Apesar de o número de notificações encontrado nessa pesquisa ser superior a outras relatadas anteriormente, ainda é consenso a existência de subnotificação das RAM nos hospitais de um modo geral, sendo um fenômeno comum em todos os países.

É difícil corrigi-la, pois sua extensão é muito variável<sup>33</sup>. Nesse seguimento, devem ser adotadas medidas para uma divulgação ativa junto aos profissionais de saúde sobre a importância de se notificar uma RAM, a fim de contribuir para a proteção da saúde pública e do paciente, bem como dar atenção especial aos novos medicamentos e novas reações adversas.

## CONCLUSÕES

O estudo permitiu a análise e descrição das notificações de RAM em pacientes atendidos no HRAD durante os anos de 2015 a 2019, apontando uma grande prevalência de notificações oriundas de busca ativa, realizadas principalmente pela equipe de farmácia clínica. Observou-se um maior número de registros no setor de clínica médica e casos de RAM envolvendo principalmente indivíduos do sexo masculino, brancos e com idade entre 19 e 59 anos. O grupo terapêutico mais reportado foram os agentes anti-infecciosos para uso sistêmico, sendo que a maioria das RAM se manifestou através de distúrbios no sistema tegumentar, com gravidade leve e desfecho recuperado.

Essa temática mostra a importância da farmacovigilância na detecção dessas RAM e da sua notificação, permitindo conhecimentos robustos acerca dos efeitos dos medicamentos, assim como do perfil clínico dos episódios indesejáveis apresentados, e auxiliando na melhoria da saúde pública. Mais estudos semelhantes a este devem ser realizados para dar continuidade à estatística das RAM do referido hospital e para serem utilizados como instrumentos estratégicos para tomada de decisões que auxiliem na prevenção das RAM, o que contribuiria para maior segurança do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Primo LP, Capucho HC. Intervenções educativas para estímulo a notificações voluntárias em um hospital de ensino da rede sentinela. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2011;26(2):26-30.
2. Marin N, Luiza VL, Osorio-de-Castro CGS, Machado-dos-Santos S. Assistência farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: Organização Pan-Americana de Saúde; 2003.
3. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works. *Drug Saf*. 2017;40(10):855-69. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0572-8>
4. Almeida KR. Caracterização de eventos adversos a medicamentos reportados ao departamento de farmacovigilância de um laboratório farmacêutico nacional [dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2014.
5. Lago NB, Concepción YT. Estrategia de trabajo a seguir em Laboratorios Liorad para la farmacovigilancia desde la indústria. *Rev Cubana Farm*. 2013;47(3):339-47.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Rede Sentinela: apresentação. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2003[acesso 20 set 2020]. Disponível em: <https://portal.anvisa.gov.br/redesentinelapresentacao>
7. Córrea J, Lorenz C, Colet CF. Comparação entre estratégias de farmacovigilância hospitalar nos países da América Latina. *Rev Cont Saúde*. 2017;17(33):155-66. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2017.33.155-166>
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Distribuição dos serviços sentinelas por unidade federada. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018[acesso 25 set 2020]. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/a\\_sstudos/fiscalizacao-e-monitoramento/rede-sentinela/arquivos/8607json-file-1](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/a_sstudos/fiscalizacao-e-monitoramento/rede-sentinela/arquivos/8607json-file-1)
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC Nº 67, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre normas de tecnovigilância aplicáveis aos detentores de registro de produtos para saúde no Brasil. *Diário Oficial União*. 22 dez 2009.
10. World Health Organizations - WHO. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Geneva: World Health Organizations; 2005 [acesso 6 jun 2020]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lis-LISBR1.1-19401>



11. Valeriano TGC, Comarella L. A farmacovigilância como ferramenta de gerenciamento de riscos visando à segurança do paciente. *Rev Saúde Desenv.* 2015;8(4):60-74.
12. Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Etiology and pathogenesis of adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97(1):32-46. <https://doi.org/10.1159/000335614>
13. World Health Organization - WHO. Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Geneva: World Health Organization; 2000.
14. Lima PF, Cavassini ACM, Silva FAT, Kron MR, Gonçalves SF, Spadotto A et al. Queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos notificados em um hospital sentinela do interior de São Paulo. *Epidemiol Serv Saúde.* 2013;22(4):679-86. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742013000400014>
15. Romeu GA, Távora MRF, Costa AKM, Souza MOB, Gondim APS. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza, Ceará. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2011;2(1):5-9.
16. Duarte ML, Batista LM, Albuquerque PMS. Notificações de farmacovigilância em um hospital oncológico sentinela da Paraíba. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2014;5(1):7-11.
17. Varallo FR. Internações hospitalares por reações adversas a medicamentos (RAM) em um hospital de ensino [dissertação]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista; 2010.
18. Loução AS, Sanches ACC, Carraro CB. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um hospital universitário. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2015;6(3):12-17.
19. Oliveira AM, Rodrigues VAV, Passerini JP, Pedreiro PBZ, Minto BA. Queixas técnicas e reações adversas a medicamentos notificadas em um hospital regional no Brasil: um estudo transversal. *ABCS Health Sci.* 2018;43(1):25-29. <https://doi.org/10.7322/abcshs.v43i1.1015>
20. Moraes MV. Farmacovigilância no Brasil. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2003[acesso 10 out 2020]. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/5241567/5-+A+Farmacovigil%C3%A2ncia+no+Brasil\\_MARCELO+VOGLER.pdf/d123c5ef-0099-4f34-84bf-ce728fb6358f?version=1.0](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/5241567/5-+A+Farmacovigil%C3%A2ncia+no+Brasil_MARCELO+VOGLER.pdf/d123c5ef-0099-4f34-84bf-ce728fb6358f?version=1.0)
21. Capucho HC. Sistemas manuscrito e informatizado de notificação voluntária de incidentes em saúde como base para a cultura de segurança do paciente [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2012.
22. Modesto ACF, Ferreira TXAM, Provin MP, Amaral RG, Lima DM. Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. *Rev Bras Educ Med.* 2016;40(3):401-10. <https://doi.org/10.1590/1981-52712015v40n3e01502015>
23. Pereira ST, Batista PN, Gomes KKL, Freitas RM, Nunes LCC. Avaliação das notificações de eventos adversos a medicamentos de um hospital de Picos, Piauí. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2012;3(3):18-22.
24. Brown JS, Kulldorff M, Chan KA, Davis RL, Graham D, Pettus PT et al. Early detection of adverse drug events within population-based health networks: application of sequential testing methods. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(12):1275-84. <https://doi.org/10.1002/pds.1509>
25. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(4):385-98. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2170-6>
26. Sousa LAO, Fonteles MMF, Monteiro MP, Mengue SS, Bertoldi AD, Pizzol TSD et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2018;34(4):2-14. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00040017>
27. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - Fhemig. Hospital Regional Antônio Dias. Belo Horizonte: Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais; 2020[acesso 13 out 2020]. Disponível em: <https://www.fhemig.mg.gov.br/atendimento/complexo-de-hospitais-de-referencia/hospital-regional-antonio-dias>
28. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2020. Disponível em: <https://www.whocc.no/atcdddindex/>
29. National Cancer Institute - NCI. Common terminology criteria for adverse events v 5.0. Washington: National Institutes of Health; 2004. Disponível em: <https://safetyprofiler-ctep.nci.nih.gov/Login.aspx>
30. Ribeiro MR. Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do hospital das clínicas da FMUSP [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2015.
31. Salazar DCC. Busca de reações adversas a medicamentos em pacientes internados em Clínica Médica usando rastreadores [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016.
32. Valdez-Ramirez LA, Serrano-Medina A, Cornejo-Bravo JM. Adverse drug reactions' reporting in a Mexican hospital. *Int J Pharm Pract.* 2020;28(6):660-62. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12639>
33. Caon S, Feiden IR, Santos MA. Desvios de qualidade de medicamentos em ambiente hospitalar: identificação e avaliação das ocorrências. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2012;3(1):23-26.
34. Jesus IS, Rodrigues HMS, Gonçalves SS, Carneiro JAO, Lemos GS, Lemos LB. Eventos adversos associados a antimicrobianos em um hospital público. *Eletr J Pharm.* 2018;15(1):1-7. <https://doi.org/10.5216/ref.v15ie.45949>
35. Lobo MGAA, Pinheiro SMB, Castro JGD, Momenté VG, Pranchevicius MCS. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14(5):2-7. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-5>
36. Pinto ACG, Azulino ACO, Oliveira AF, Moreira AS, Silva AMQ, Matos IP et al. Reações adversas a medicamentos como causa de admissão em um hospital universitário de Belém, Pará. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2014;5(2):30-3.





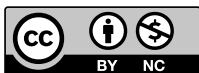
37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2016.
38. Magalhães VP, Martins BCC, Cavalcante RMA, Oliveira FRP, Chaves EF, Guedes MM et al. Avaliação das notificações de reações adversas a medicamentos em pacientes transplantados em um hospital sentinela de Fortaleza, Ceará. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2017;8(1):22-8.
39. McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2006;332(7551):1177-81. <https://doi.org/10.1136/bmj.38803.528113.55>
40. Alvim MM, Silva LA, Leite ICG, Silverio MS. Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(4):353-59. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150060>
41. Basile LC. Análise das ocorrências de incidentes relacionados aos medicamentos potencialmente perigosos dispensados às unidades de internação de um hospital universitário do interior do estado de São Paulo [monografia]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2016.
42. Kupstaitė R, Baranauskaitė A, Pileckytė M, Sveikata A, Kaduševičius E, Muckienė G. Severe vancomycin-induced anaphylactic reaction. *Medicina*. 2010;46(1):30-3. <https://doi.org/10.3390/medicina46010005>
43. Ribas C, Oliveira KR. Perfil dos medicamentos prescritos para idosos em uma unidade básica de saúde do município de Ijuí, RS. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2014;17(1):99-114. <https://doi.org/10.1590/S1809-98232014000100011>
44. Reis AMM, Alves CPB, Figueiredo TP, Barroso SCC, Nascimento MMG. Reação adversa a medicamentos como fator contribuinte para a internação hospitalar de idosos. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2017;8(3):8-13. <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2017.083.002>
45. Moura RMP. Avaliação do contributo para a farmacovigilância das notificações de reações adversas a medicamentos com origem em Utentes [dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2018.
46. Silva RGL. Avaliação da qualidade da anticoagulação oral em cardiopatas atendidos em ambulatórios de referência em Belo Horizonte [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2016.
47. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Allergol Select*. 2017;1(1):96-108. <https://doi.org/10.5414/ALX01508E>

#### Contribuição dos Autores

Almeida PP, Resende DGO - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Lima TC - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à *Visa em Debate*. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.