

Farmacovigilância no Brasil: perfil das notificações de produtos a base de espécies vegetais

Pharmacosurveillance in Brazil: Profile of notifications of products based on plant species

Luciane Otaviano de Lima^{1,*}

Milene Zanoni da Silva Vosgerau^{II}

Eliane Carneiro Gomes^{II}

RESUMO

As plantas medicinais, utilizadas milenarmente pela humanidade, constituem um elo frágil dentro do contexto terapêutico, tanto pela regulamentação, ainda em construção, como pelo uso indiscriminado por sua taxação de inocuidade. Desse modo, seu monitoramento e acompanhamento pela farmacovigilância são essenciais para identificar, avaliar, compreender e prevenir eventos não desejáveis relacionados com estes produtos. Com isso, o presente estudo objetivou identificar o perfil geral das notificações de produtos à base de espécies vegetais notificados como medicamento no Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) de 2008 a 2012. 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 proposto, das quais 399 corresponderam a notificações de produtos a base de espécies vegetais, em que dez tratavam de eventos adversos e 389 de queixas técnicas. Dentre essas últimas, 48,6% corresponderam a notificações de “empresas sem Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE)/produto com suspeita de estar sem registro”. Dentre todos os campos das notificações analisados foi verificado que aproximadamente 50% dos mesmos não estavam preenchidos, o que se torna um indicador da qualidade das notificações e fragiliza o processo da farmacovigilância.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacovigilância; Fitoterapia; Plantas medicinais; NOTIVISA

ABSTRACT

Medicinal plants, used by humans for millennia, constitute a weak link in the therapeutic context, because of the regulation under construction and the indiscriminate use by your taxing of safety. Monitoring and attention to pharmacovigilance is essential for identifying, evaluating, understanding, and preventing undesirable events associated with these products. This study aimed to identify the general profile of notifications for 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 and analyzed using EpiInfo software, version 3.5.4 for Windows. A total of 50,824 notifications for medications were analyzed, of which 399 were associated with products based on plant species, with 10 representing complaints of adverse events and 389 representing complaints about techniques. Among the latter, 48.6% corresponded to notifications of “companies without operating permit/product suspected of being unregistered.” Among all fields of the reports analyzed, approximately 50% were not filled out, weakening the process of pharmacosurveillance and constituting an indicator of poor report quality.

KEYWORDS: Pharmacosurveillance; Phytotherapy; Medicinal plants; NOTIVISA

^I Secretaria Estadual de Saúde (SESA-PR), Curitiba, PR, Brasil

^{II} Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

* E-mail: lu.otlima29@gmail.com



INTRODUÇÃO

O uso de espécies vegetais na terapia humana é datado desde os mais remotos tempos, originado com base no conhecimento tradicional e posteriormente incorporado no mundo das pesquisas¹. O crescimento constante do setor é notório tanto no Brasil, quanto no panorama mundial. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é estimado que aproximadamente 25% dos medicamentos atualmente disponíveis no mercado sejam derivados de princípios ativos vegetais, seja direta ou indiretamente². 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 milhões³.

A fitoterapia é definida como a terapêutica baseada no uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas sem utilizar substâncias ativas isoladas⁴. A planta medicinal, em um caráter mais abrangente, é considerada como toda “espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos”⁵, logo, é a base para as mais diversas formas de uso da fitoterapia, desde plantas frescas, secas, rasuradas, maceradas, trituradas, ou ainda elaboradas magistralmente ou industrialmente. Os medicamentos fitoterápicos, por sua vez, são aqueles obtidos exclusivamente de matérias-primas ativas vegetais, sem adição de substâncias ativas isoladas, nem as associações dessas com extratos vegetais e, assim como todos os medicamentos, devem oferecer qualidade, comprovação de seus efeitos terapêuticos, composição padronizada e segurança de uso⁶.

Apesar de evidenciada a expansão desse mercado, a falta de qualidade da matéria-prima ainda é um problema frequente neste ramo, principalmente adulterações, não conformidade da composição química e contaminações diversas⁷, o que pode impactar diretamente na qualidade do produto final. Além disso, muitas das espécies vegetais utilizadas ainda não apresentam seu perfil tóxico, formas de uso, dosagens e atividades bem conhecidos⁸.

Segundo Balbino e Dias⁹, poucos são os incentivos no Brasil para as pesquisas em avaliação de segurança desses produtos. Os mesmos autores dispõem também que há uma grande 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 *status* de “natural” conferido por muitos 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, além de pouco relatadas, a ocorrência de problemas relacionados à fitoterapia dificilmente chega ao alcance das pessoas¹⁰. Desta forma, os problemas relacionados ao uso desses produtos acabam por não chegar ao conhecimento do setor regulatório, das indústrias fabricantes e da população, contribuindo para corroborar a ideia de natural e isento de malefícios e, conseqüentemente, para a manutenção do ciclo de subnotificação.

É fundamental, portanto, que haja monitoramento desses produtos fitoterápicos disponíveis ao mercado para que se avalie a

manutenção da qualidade e segurança dos mesmos, assim como ocorre com os medicamentos sintéticos, os cosméticos, saneantes, produtos para saúde, sangue e hemocomponentes. É neste contexto que a farmacovigilância, ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos¹¹, atua. A farmacovigilância conta com notificações (relatos) de eventos adversos e queixas técnicas. Os eventos adversos (EA), 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”¹¹. As queixas técnicas (QT), 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 coletiva¹².

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 comercializados¹¹. Dessa forma, a preocupação em relação à ocorrência e ao conhecimento dos EA e QT relacionadas à fitoterapia aumenta consideravelmente frente ao avanço do setor farmacêutico.

Apesar de definida sua obrigatoriedade aos profissionais de saúde, desde 1976, por meio da Lei Federal nº 6.360¹³, e às indústrias fabricantes de medicamentos para uso humano, com a Resolução ANVISA RDC nº 4 de 2009¹⁴, a prática da farmacovigilância ainda é pouco difundida entre a população.

O incentivo à divulgação, implementação e qualificação da prática da farmacovigilância torna-se, portanto, uma necessidade emergente para que se conheçam os efeitos indesejáveis do uso desses produtos, identifique e quantifique os fatores de risco¹⁰ e, principalmente, se divulgue as informações obtidas. 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 produtos disponibilizados.

No Brasil, o sistema usado para o trâmite dessas notificações de eventos adversos e queixas técnicas é o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), implantado na plataforma *web* no fim do ano de 2006 e instituído em âmbito nacional por meio da Portaria ANVISA nº 1.660 de 2009. O objetivo deste sistema é criar um fluxo de comunicação direta entre os notificadores e investigadores dessas ocorrências, facilitar e fornecer informações em tempo real, 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 ações¹⁵. 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 sistema¹⁶.

Assim, buscando conhecer a realidade da farmacovigilância relacionada à fitoterapia, este trabalho teve por objetivo 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.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo para identificar o perfil das notificações de eventos adversos e queixas técnicas de produtos à 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.

Foram considerados produtos à base de espécies vegetais todos aqueles que continham uma ou mais plantas em sua composição e estavam notificados como medicamentos no Sistema NOTIVISA. As notificações foram selecionadas a partir das informações que constavam nos seus campos “produto” e/ou “substância ativa”, sendo selecionadas aquelas que possuíam nestes campos a descrição de um produto a base de espécie vegetal. Foram excluídos aqueles que não possuíam descrição do produto nem da substância ativa ou continham apenas princípios ativos isolados.

O estudo baseou-se em uma avaliação retrospectiva nos bancos de dados do Sistema NOTIVISA, com acesso por senha pré-cadastrada, englobando um período pré-estabelecido de cinco anos, 2008 a 2012, para compilar todas as notificações referentes a produtos a base de espécies vegetais notificados como medicamentos no sistema. Como o sistema não possui campos específicos de filtro para fitoterápicos, para essa busca foi preenchido no campo “Tipo” a opção de “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”.

Após seleção das notificações, de modo a se obter somente as referentes a produtos a base de espécies vegetais, as mesmas foram exportadas do Sistema NOTIVISA e analisadas individualmente com base em dois formulários específicos desenvolvidos descritos a seguir.

Quanto aos dois “Formulários de coleta de dados” desenvolvidos: o Formulário 1 considerou variáveis gerais como: ano, tipo - QT ou EA, motivo, local de identificação, Estado, instituição notificadora, profissional notificador, informação do registro do produto, composição do produto, informações do fabricante, providências (considerados os relatos neste campo referentes a qualquer encaminhamento dado ao caso e registrado no sistema), observação (campo aberto para preenchimento do notificador), região e notificação completa ou incompleta, permitindo a análise de todas as notificações selecionadas quanto a informações

consideradas essenciais para o estudo. Em casos de detecção de eventos adversos, partiu-se para o Formulário 2, com variáveis relacionadas ao evento (gravidade, descrição na bula ou literatura), ao produto (lote, validade, forma farmacêutica, dose, indicação e fabricante), ao paciente (idade, sexo, raça e história clínica) e à própria notificação (dados do notificador, medicamentos suspeitos, forma de orientação para uso, comunicação ao fabricante e providências adotadas).

Como “notificação incompleta” foi considerada aquela cujos campos não tinham informação a respeito da variável em análise.

As variáveis constantes das notificações foram categorizadas, a fim de permitir uma padronização de informações, e analisadas 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 $p < 0,05$.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Paraná mediante CAAE 08101212.6.0000.0102 e Parecer nº 178.733/2012.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontradas 50.824 notificações descritas como *medicamento* no Sistema NOTIVISA no período proposto. A análise evidenciou que apenas 399 referiam-se a produtos a base de espécies vegetais, conforme Tabela 1.

Esta grande incipiência notada quanto às notificações na área da fitoterapia, aqui representadas por menos de 1% em relação ao total, em consonância com outros autores demonstra a negligência pela sociedade usuária e profissional, em que o uso dessa categoria de produtos é omitido nas investigações de causa-efeito, 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 vegetais⁹. Esta problemática é de abrangência mundial, como considerado por Mastroianni e Varallo¹⁷ que, “apesar da elevada popularidade dos fitoterápicos, as regulamentações de registro e a farmacovigilância desses produtos são incompletas no contexto mundial”, considerando imprescindível a incorporação da investigação a respeito do consumo desses produtos ao sistema de farmacovigilância.

O uso da fitoterapia, seja por terapias tradicionais ou medicamentosas, é milenar e apresenta contínuo crescimento por várias razões, dentre elas destaca-se a preferência dos consumidores por produtos por eles considerados “naturais e isentos de efeitos indesejáveis”¹⁸, fator que contribui para as baixas taxas de notificação identificadas. Este crescimento pode ser evidenciado por dados de indicação e consumo, como demonstrado em



Tabela 1. Comparação entre a proporção de notificações referentes a produtos à base de espécies vegetais e notificações de outras categorias de medicamentos. Brasil, 2008-2012.

Região	Notificações	Ano										Total	
		2008		2009		2010		2011		2012		N	%
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Norte	Espécies vegetais	7	1,26	9	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	00,76
	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	94,59	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

um estudo em que 1.093 prescrições foram analisadas, das quais 226 (20,6%) apresentavam ao menos um fitoterápico prescrito, totalizando 229 produtos à base de espécies vegetais¹⁹. Estes resultados vão ao encontro dos achados de outra pesquisa, a qual também identificou, no período de um mês em Belo Horizonte, o relato de 102 usuários contínuos da fitoterapia²⁰.

Em relação à participação desta categoria no mercado, de 2003 a outubro de 2006 foram movimentados cerca de R\$ 2 bilhões com a venda de mais de 100 milhões unidades farmacêuticas fitoterápicas²¹. De 2006 para 2007 a indústria de fitoterápicos apresentou taxas de crescimento expressivas tanto em número de unidades vendidas (8,5%), como em faturamento (18,2%), mostrando-se, em 2007, ser mais dinâmico que o mercado farmacêutico convencional, que cresceu respectivamente 2,3% (em unidades) e 8,5% (em faturamento)²². Já no ano de 2012 o segmento da fitoterapia movimentou por volta de US\$ 550 milhões no mercado nacional³. Esses valores demonstram 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.

Com relação às notificações por região do país, foi possível notar que o Sudeste se destacou frente às demais regiões se

considerado o número total de notificações, porém, quando analisadas aquelas referentes a espécies vegetais, o Nordeste aparece em primeiro lugar concentrando 31% deste total, seguido pelo Distrito Federal, Sul, Centro-Oeste, Sudeste e Norte (Tabela 1).

Apesar de o Sudeste concentrar a maior parte das indústrias produtoras de fitoterápicos, seguido do Sul²³, é o Nordeste que concentra o maior número de notificações referentes a esses produtos o que remete à grande incorporação da cultura da fitoterapia nesta região^{24,25}.

Dentre as 399 notificações referentes aos produtos à base de espécies vegetais, o estudo permitiu identificar que 389 (97,5%) referiam-se a queixas técnicas e apenas 10 (2,5%) a eventos adversos, enquanto que para as demais categorias de medicamentos esses números não apresentaram tanta disparidade entre si, com 27.082 (54%) queixas técnicas e 23.343 (46%) eventos adversos.

Essa grande diferença observada nas proporções de relatos de eventos adversos entre os produtos à base de espécies vegetais (2,5%) e demais medicamentos (46%) está relacionada substancialmente com a inocuidade atribuída aos primeiros, os quais por serem taxados como “isentos de toxicidade”, despertam na população a confiança nestes produtos e o interesse por seu uso indiscriminado¹⁰, tornando ainda incipiente a correlação entre o



uso de produtos baseados em plantas e o aparecimento de eventos, o que contribuiu consideravelmente para a subnotificação.

Além deste atenuante, a grande participação dos hospitais sentinelas no processo de notificação e o fato dos produtos baseados em espécies vegetais estarem fora do escopo hospitalar também contribuem para tal fato. A Rede Sentinela é a grande responsável pelos números expressivos de notificações de eventos adversos a medicamentos¹⁶. A mesma foi criada em 2001, e hoje é composta por mais de 180 hospitais de diversas complexidades que atuam como observatórios ativos capazes de fornecer informações qualificadas para o setor regulatório sobre a qualidade dos produtos disponíveis no mercado contribuindo também para o desenvolvimento de ações de vigilância dentro dos próprios hospitais²⁶. Esse grupo de notificadores é responsável por mais de 60% dessas notificações, porém, a maioria dos medicamentos são consumidos em nível ambulatorial, como no caso dos fitoterápicos, e isso contribuiu para que os eventos adversos passem despercebidos e subnotificados¹⁷.

Em relação aos eventos adversos (N = 10) identificados para os produtos a base de espécies vegetais, o sexo feminino foi identificado em 100% das notificações, com média de idade de 41 anos (dp = 15,5).

Apesar da incipiência já relatada quanto à notificação de eventos adversos associados à fitoterapia, estudos revelam sua ocorrência e corroboram a falta de relato destes aos profissionais. Esses casos, além de caracterizados por subnotificação, muitas vezes quando são informados não especificam os fatores envolvidos como dose, intervalo, interações, faixa etária e comorbidades, dados estes essenciais para a compreensão e avaliação dos casos¹⁷, como revela os dados de um estudo desenvolvido na Itália com 1063 mulheres, em que 47% dessas revelaram fazer uso de tratamento com fitoterapia, 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 e, em 61,7% das ocorrências, o evento não foi relatado ao profissional de saúde²⁷.

A prevalência do sexo feminino (100%) na identificação dos EA associados à fitoterapia pode estar relacionada ao maior consumo destes produtos por este sexo, como identificado em Maracanaú e Belo Horizonte, em que as mulheres corresponderam respectivamente a 85,4% e 75% do total de entrevistados que fizeram uso de fitoterapia^{19,20}, além de estar associada a fatores hormonais e ao maior autocuidado praticado pelas mulheres²⁵. A média de idade identificada de 41 anos (dp = 15,5) corrobora estudos anteriores que evidenciaram a média de 41,9 anos (dp 16,1)²⁰ e 38 anos (dp 16,18)¹⁹ entre os entrevistados que fizeram uso de fitoterapia.

Com relação ainda ao tipo de notificação, a Tabela 2 apresenta os resultados na análise bivariada tendo como variável dependente as queixas técnicas e os eventos adversos.

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).

Quanto à variável “possuir informação do fabricante”, 80% das notificações de eventos adversos estavam incompletas, ao passo que, entre as notificações de queixas técnicas, foi 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). Este campo refere-se à presença ou ausência de informação a respeito do responsável pela notificação, podendo ser caracterizada por qualquer classe de notificador, como pessoas físicas, profissionais liberais, empresas, entre outros. Dentre os campos preenchidos nas notificações de produtos à base de espécies vegetais, 80% das notificações foram oriundas do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Já os serviços de saúde contribuíram com apenas 3,3% do total, ficando o restante distribuído entre farmácias/drogarias, empresas, instituições de ensino e profissionais de saúde, diferente do cenário comumente encontrado em que os hospitais apresentam destaque em número de notificações.

Os dados de local de identificação referem-se às informações a respeito do local onde houve a identificação do evento adverso ou queixa técnica, subdividido em estabelecimento de saúde, residência ou outro, sendo que esta última categoria correspondeu a 147 (56,3%) dos 261 campos preenchidos.

Em relação ao período de notificação, observou-se que não houve diferença significativa tanto para EA quanto QT, o que representa que nos dois últimos anos (2011-2012) não houve aumento estatisticamente significativo comparativamente aos três primeiros (2008-2010) como seria esperado se considerado o crescimento do mercado, como já descrito anteriormente, e as políticas de incentivo à fitoterapia desenvolvidas pelo governo^{4,28}.

Apesar dessas características positivas e do aumento de consumo e número de unidades vendidas, no decorrer do tempo, houve uma queda no número de registros de fitoterápicos, muito atribuída à legislação brasileira e às maiores exigências reguladoras que surgiram no período, principalmente em relação aos produtos compostos. Muitas associações foram reformuladas a produtos simples, bem como vários produtos anteriormente classificados como fitoterápicos deixaram de ser, uma vez que se associavam com outras substâncias ativas que não eram de origem vegetal²⁹.

Como evidenciado, as queixas técnicas foram destaque nas notificações analisadas, sendo identificadas queixas referentes a diversas irregularidades referentes ao produto, tanto ligadas diretamente à qualidade do mesmo, quanto referentes a irregularidades legais, com a prevalência de queixas de produtos com suspeita de estar sem registro e/ou empresa sem Autorização de funcionamento (AFE), conforme Tabela 3. Nos 389 relatos no campo de queixas técnicas identificados, apenas um referenciava equivocadamente um caso de evento adverso, o qual foi diferenciado na Tabela 3.

**Tabela 2.** Prevalência das variáveis relacionadas aos eventos adversos e queixas técnicas e fatores associados ao tipo de notificação de produtos a base de espécies vegetais. Brasil, 2008-2012.

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

*p < 0,05

**Teste exato de Fisher

Tabela 3. Motivos notificados de queixas técnicas para produtos a base de espécies vegetais. Brasil, 2008-2012.

Motivos	Ocorrência (N)	%
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
Total de queixas técnicas	389	100,0

A presença de produtos fabricados por empresas não autorizadas e comercializados sem ao menos possuir número de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) correspondendo a 48,6% do total das QT é por si só um

fator de risco à população (Tabela 3). Isso indica que não se tem conhecimento do processo de fabricação do produto, dos controles de qualidade efetuados, das condições higiênicas-sanitárias e de boas práticas da empresa produtora, bem como de outros fatores que podem influenciar na qualidade do produto final. Considerando que as taxas de notificação nesta área já são incipientes e muito provavelmente não correspondem à realidade do mercado, é alarmante imaginar que esse número de queixas pode ser muito maior.

A Constituição Federal define o Brasil como um estado democrático de direito e determina a saúde como direito de todos e dever do estado³⁰, logo é responsabilidade deste manter-se vigilante para eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde. A regulamentação, fiscalização e controle dos registros de produtos sujeitos à vigilância sanitária estão no âmbito de atuação do Sistema Único de Saúde³⁰, sendo de responsabilidade do Ministério da Saúde/ANVISA¹³.

O comércio de produto sem registro ou fabricado por empresa sem autorização para tal contraria a Lei Federal nº 6360/1976¹³



e caracteriza uma infração sanitária conforme estabelecido por meio da Lei nº 6437/1977, sujeita à pena de “advertência, interdição, cancelamento de autorização e de licença, e/ou multa” prevista em todo o território nacional³¹.

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 registros³². Em 2009, dos 963 registros analisados muitos apresentavam registro vencido, contudo estavam sendo comercializados normalmente²². O registro de medicamentos como alimentos também contribui para esses números, pois, por vezes, os chás, mesmo quando utilizados como medicamentos, são comercializados como alimento, dada a facilidade maior de registro³³.

Essa característica peculiar ligada aos produtos à base de espécies vegetais demonstra ainda mais a necessidade de aprimoramento e capacitação nesta área e vai ao encontro de estudos anteriores que relatam, além da problemática da falta de registro adequado, a dificuldade que os próprios fabricantes revelam quanto às exigências legais na área da fitoterapia, que muito evoluíram nos últimos anos na busca de assegurar maior qualidade e segurança desses produtos^{29,33}.

Na Tabela 4 encontra-se a análise dos fatores associados a notificações de produtos à base de espécies vegetais com suspeita de estar sem registro ou provenientes de empresa sem AFE. As variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas foram região e providências adotadas.

Quanto à região, os Estados do Norte, Nordeste, Centro Oeste e Distrito Federal apresentaram maior prevalência (53,1%) dessas notificações, comparativamente aos Estados do Sul e Sudeste (37,5%) ($p = 0,005$).

O campo “providências” pode ser preenchido pelo próprio notificador e refere-se a alguma medida administrativa sanitária tomada, como recolhimento do produto suspeito, suspensão de uso do medicamento, produto colocado em quarentena pela empresa, devolução ao fabricante, ou qualquer outra informação adicional em relação aos encaminhamentos dados ao caso. O relato da tomada de alguma providência com relação à identificação de empresa sem AFE ou produto suspeito de estar sem registro foi superior (62,7%) às situações em que as mesmas não foram tomadas ou não foram informadas (40,5%).

A avaliação geral das notificações de produtos à base de espécies vegetais apontou um dado muito preocupante em

Tabela 4. Fatores associados a notificações de produtos à base de espécies vegetais com suspeita de estar sem registro ou empresa sem AFE. Brasil, 2008-2012.

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

* $p < 0,05$

N = 389



relação ao preenchimento das mesmas, em que todas as notificações analisadas apresentaram ao menos um campo, destes considerados essenciais, não informados. 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.

Na avaliação, quanto ao preenchimento das notificações, resumida na Tabela 5, identificou-se que o “número total de campos não informados” nas notificações (última linha) correspondeu a aproximadamente 50% do total. Foi prevalente, entre as queixas técnicas, a falta de informação da profissão do notificador (95,4%) e entre os eventos adversos os mais prevalentes foram a falta de informação do fabricante (80%), história clínica do paciente (90%) e dados do notificador (90%).

A falta de dados do fabricante pode estar relacionada tanto ao notificador, que deixou de preencher o campo, quanto ao produto que pode não trazer tal informação no rótulo, o que das duas formas prejudica a investigação em farmacovigilância. O

Tabela 5. Prevalência de notificações incompletas de produtos a base de espécies vegetais. Brasil, 2008-2012.

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

*Oito (8) variáveis analisadas para as 389 QT

*Quinze (15) variáveis analisadas para os 10 EA

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. Os dados do notificador, por sua vez, são fundamentais para a realização do contato por parte do setor regulatório caso seja necessário sanar alguma dúvida ou solicitar qualquer informação adicional¹⁷.

A falta de preenchimento completo e adequado das notificações remete à responsabilidade tanto de quem as preenche, seja por falta de capacitação e/ou compreensão da importância dessas informações, e também do próprio sistema que apresenta uma grande quantidade de variáveis a serem preenchidas (32 campos para QT e 60 para 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, principalmente se tratando de eventos adversos.

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. Foi evidenciado neste estudo que algumas informações são essenciais para assegurar a avaliação do caso, como 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, também se fazem imprescindíveis informações do medicamento e da dosagem, informações do paciente, história clínica do mesmo, medicamentos descritos como suspeitos, e informações do evento detectado (gravidade, descrito em bula e/ou literatura). Esses campos deveriam, portanto, ser priorizados no sistema, sem o preenchimento dos quais as notificações não poderiam ser enviadas, logo, considerando notificadores capacitados e conhecendo a importância de informar cada dado, poucas seriam as ocasiões em 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 necessidade da presença de 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.

A falta de qualidade das informações notificadas, por preenchimento inadequado ou falta de critérios mínimos e necessários, não permite realizar a análise de segurança do medicamento e consequentemente freia os benefícios inerentes a esta prática²². A falta de informações adequadas compromete a avaliação e conclusão do caso, consequentemente o notificador não recebe um retorno esperado do setor regulatório, e, por conseguinte,



acaba por se desestimular a notificar, contribuindo assim para uma maior subnotificação.

O grande desafio, além de estar na dependência da melhoria do Sistema NOTIVISA, está também muito relacionado 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 propósito²².

A efetividade de capacitações no tema desejado foi evidenciada em Portugal, quando em 2004 houve um aumento das notificações espontâneas correspondentes ao período em que foram realizadas intervenções educativas para profissionais da saúde, mostrando resultados positivos no panorama da farmacovigilância³⁴.

A capacitação não deve se restringir aos profissionais de saúde, mas também ser inserida nos currículos de graduação e pós-graduação na área da saúde, permitindo que o conhecimento da importância e necessidade da inserção da farmacovigilância seja algo intrínseco à formação dos mesmos, bem como ser divulgada à população leiga, pois todos como usuários de medicamentos devem ter conhecimento das ferramentas para o monitoramento dos produtos disponíveis no mercado.

Os usuários devem buscar orientações referentes ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos com os profissionais de saúde e esses, por sua vez, 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 desencadeadas⁹. A importância da capacitação e divulgação desta prática já foi relatada por outros autores que revelam que a boa qualidade da farmacovigilância gira em torno da detecção adequada do evento, do relato fidedigno do mesmo e de uma boa avaliação do caso³⁵.

CONCLUSÃO

A farmacovigilância em fitoterapia ainda é incipiente se comparada aos demais medicamentos, e retrata problemas principalmente ligados à legalidade do produto e ao preenchimento das notificações.

REFERÊNCIAS

1. Singh S, Ernst E. Truque ou tratamento: verdades e mentiras sobre a medicina alternativa. Rio de Janeiro: Record; 2013.
2. Robinson MM, Zhang X. The world medicines situation 2011: traditional medicines: global situation, issues and challenges. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2011 [acesso 16 maio 2012]. Disponível em: <http://digidollection.org/hss/documents/s18063en/s18063en.pdf>
3. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas

e complementares plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012. (Série A. Normas e Manuais Técnicos, Cadernos de Atenção Básica, vol 31).

A qualidade das notificações evidenciadas mostrou a prevalência de notificações incompletas, o que prejudica o bom funcionamento das ações da vigilância pós-mercado e reforça a necessidade de capacitação aliada ao aprimoramento do Sistema NOTIVISA.

A responsabilidade pelo bom funcionamento e efetividade da farmacovigilância é compartilhada entre pacientes, notificadores, setor regulado e regulatório. Cada um, desempenhando adequadamente seu papel, contribuirá para que as detecções de queixas técnicas e eventos adversos ocorram em tempo oportuno, para que 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 mecanismo de retorno notificador.

Na área da fitoterapia em específico, a capacitação deve, no mínimo, 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 questionado e/ou relatado nas consultas; inserir a investigação em torno dessas espécies nas correlações de causa e efeito; estimular a prática da farmacovigilância, bem como demonstrar a importância da inserção das informações essenciais nas notificações; avaliar e desencadear ações por meio do setor regulatório como a publicação de Resoluções específicas com proibição de venda e uso; e estabelecer um mecanismo efetivo de retorno dessas informações.

Ressalta-se que questões estritamente individuais não são suficientes para resolução do problema, mas sim questões mais amplas de natureza gerencial e coletiva, envolvendo questões culturais com a população, aspectos técnico-político com os gestores para facilitar, incentivar e fortalecer ações de vigilância nos entes federados (municípios, Estados e Distrito Federal) e estratégias de formação permanente de estudantes e profissionais da saúde.

O ciclo da notificação 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 visualizar resultados e efetividade de suas ações.



5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. 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. 5 abr 2013;Seção 1:67.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União. 5 abr 2010.
7. Gomes EC. Capim-limão - *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf: subsídios para melhoria de qualidade do cultivo, industrialização e comercialização no Estado do Paraná [tese de doutorado]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2003.
8. Veiga Junior VF, Mello JCP. As monografias sobre plantas medicinais. Rev Bras Farmacogn. 2008;18(3):464-71. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300022>
9. Balbino EE, Dias MF. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Rev Bras Farmacogn. 2010;20(6):992-1000. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000031>
10. Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. Rev Bras Farmacogn. 2008;18(4):618-26. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2008000400021>
11. World Health Organization – WHO. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009. Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC Nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Diário Oficial da União. 28 out 2009.
13. Brasil. 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. 24 set 1976.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 4 de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União. 11 fev 2009.
15. Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA [base de dados]. 2012 [Acesso em: 15 maio 2012. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Boletim de Farmacovigilância. 2012;1(1).
17. Mastroianni P, Varallo FR, organizadores. Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos. Porto Alegre: Artmed; 2013.
18. Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). Braz J Med Biol Res. 2000;33(2):179-89. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2000000200004>
19. Silva MIG, Gondim APS, Nunes IFS, Souza FCF. Utilização de fitoterápicos em unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). Rev Bras Farmacogn. 2006;16(4):455-62. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2006000400003>
20. Ribeiro AQ, Leite JPV, Dantas-Barros AM. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácias comunitárias de Belo Horizonte sob a influência da legislação nacional. Rev Bras Farmacogn. 2005;15(1):65-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2005000100014>
21. Freitas A. Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira. Brasília, DF. Ministério da Saúde, Núcleo Nacional de Economia e Saúde; 2007.
22. Centro de Gestão e Estudos Estratégicos - CGEE. Diagnóstico dos desafios e oportunidades no mercado de plantas medicinais e fitoterápicos brasileiro. Brasília, DF: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos; 2009.
23. Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. Rev Bras Farmacogn. 2008;18(2):314-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2008000200028>
24. Santos RL, Guimaraes GP, Nobre MSC, Portela AS. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. Rev Bras Plantas Med. 2011;13(4):486-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722011000400014>
25. Torres AR, Oliveira RAG, Diniz MFFM, Araujo, EC. Estudo sobre o uso de plantas medicinais em crianças hospitalizadas da cidade de João Pessoa: riscos e benefícios. Rev Bras Farmacogn. 2005;15(4):373-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-695X2005000400019>
26. Capucho HC, Carvalho FD, Cassiani SHB. Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. São Paulo: Yendis; 2011.
27. Cuzzonin L, Zaffani S, Benoni G. Safety implications regarding use of phytomedicines. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(1):37-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-005-0050-6>
28. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. Política nacional de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006. (Série B. Textos básicos de saúde).
29. Perfeito JPS. O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento [dissertação]. Brasília, DF: Universidade de Brasília; 2012.
30. Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 1988.
31. Brasil. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 24 ago 1977.



32. Freitas MST, Romano-Lieber NS. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(1):167-75. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000100018>
33. Gomes EC, Elpo ERS, Negrelle RRB. Armazenamento de chás no setor supermercadista. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2007;27(4):675-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-20612007000400001>
34. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Polónia JJ, Costa-Pereira A. O sistema português de farmacovigilância. *Acta Med Port*. 2012;25(4):241-9.
35. Bonneterre V, Bicout DJ, DE Gaudemaris R. Application of pharmacovigilance methods in occupational health surveillance: comparison of seven disproportionality metrics. *Saf Health Work*. 2012;3(2):92-100. <http://dx.doi.org/10.5491/SHAW.2012.3.2.92>



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.
Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.