

Farmacovigilância em tuberculose: relato de uma experiência no Brasil

Pharmacovigilance in tuberculosis: report of an experience in Brazil

Jorge Luiz da Rocha^{I,II,*}

Claudia Hermínia de Lima e Silva^I

Caroline Silveira Santos Cyriaco^{I,II}

Maria Eugênia Carvalhaes Cury^{III}

Márcia Gonçalves de Oliveira^{III}

Fernanda Simioni Gasparotto^{III}

Carolina Souza Penido^{III}

Leandro Roberto da Silva^{III}

Cristiane Angeli David^{IV}

Patricia Bartholomay^{IV}

Faber Katsume Johansen^{IV}

Fernanda Dockhorn Costa^{IV}

Josué Nazareno de Lima^{IV}

Draurio Barreira^{IV}

Anete Trajman^{V,VI}

^I Consultores do Projeto IncoTB

^{II} Centro de Referência Professor Hélio Fraga, Escola Nacional de Saúde Pública, Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (CRPHF/ENSP/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, DF, Brasil

^{IV} Programa Nacional de Controle da Tuberculose

^V Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{VI} McGill University, Montreal, Canadá

* E-mail: jrocha@ensp.fiocruz.br

Recebido: 06 jun 2014

Aprovado: 07 ago 2014

RESUMO

O tratamento da tuberculose (TB) causa frequentes reações adversas por necessitar da associação de quatro fármacos e por ser frequentemente usado em associação com outros medicamentos, como antirretrovirais e hipoglicemiantes, que apresentam importantes interações com os tuberculostáticos. Com o propósito de reforçar a farmacovigilância em TB no Brasil, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária desenvolveram um projeto piloto para estimular a notificação das reações adversas aos tuberculostáticos. Foram realizadas capacitações e visitas de monitoramentos em três unidades de saúde de referência para o tratamento da TB. Dentre as dificuldades identificadas, encontramos limitações ao acesso ao sistema NOTIVISA, a precariedade da rede de internet, a ausência de registro das reações adversas nos prontuários dos pacientes, a reduzida integração multiprofissional, o pouco envolvimento dos gestores e a fragilidade dos fluxos de informação. Como desdobramentos, materiais instrucionais foram elaborados, a ficha de notificação do NOTIVISA foi aprimorada, indicadores para o monitoramento das notificações foram propostos e os fluxos redefinidos. Concluímos que a parceria foi bem sucedida, e sugerimos estratégia semelhante para outros programas. A integração das equipes de saúde e a elaboração de ferramentas simplificadas de notificação são desafios a serem vencidos para conferir sustentabilidade às ações de farmacovigilância no país.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacovigilância; Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos; Tuberculose

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) treatment frequently causes adverse reactions, because on one hand, it employs at least four drugs and on the other hand, these drugs are often used in association with other drugs, such as antiretroviral and glucose-lowering drugs, that interact with antitubercular agents. The Brazilian National Tuberculosis Control Program and the National Health Surveillance Agency (ANVISA) developed a partnership to implement a pilot pharmacovigilance project to encourage the reporting of adverse reactions to antitubercular agents. Training followed by monitoring visits was conducted by three reference health services for TB treatment. Among the bottlenecks identified, we found limitations in access to the information system (NOTIVISA), slow Internet connection, poor adverse event reporting in medical records, lack of multidisciplinary integration and involvement of managers, and fragility of information flows. As a consequence, technical instructional materials were developed, the NOTIVISA form was improved and shortened, indicators for monitoring notifications were proposed, and information flows were reset. We conclude that the partnership was successful and suggest a similar strategy for other programs. Integration of health teams as well as development of simplified notification tools are challenges to be overcome if pharmacovigilance actions are to be sustainable in the country.

KEYWORDS: Pharmacovigilance; Tuberculosis; Antitubercular Agents; Adverse Drug Reaction Reporting Systems



INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) ainda é a doença infecciosa que mais mata no mundo¹. O Brasil é um dos 22 países de alta carga da doença, com cerca de 70.000 casos novos anualmente e, por isso, é considerado um país prioritário para o controle da doença pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹.

O tratamento da TB causada por cepas plenamente suscetíveis de *Mycobacterium tuberculosis* é eficaz em mais de 95% dos casos², porém é um tratamento relativamente longo - seis meses - e deve ser feito com uma associação de quatro fármacos³. No Brasil, até 2009, usavam-se três fármacos para o tratamento da tuberculose: rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z) por dois meses (fase intensiva), seguidos de RH por quatro meses (fase de manutenção). Esses fármacos provocam frequentes reações adversas de forma sinérgica, já bem documentadas^{4,5,6}, sendo a mais temida a hepatotoxicidade^{6,7,8,9,10,11}. A partir de 2010, o etambutol (E) foi adicionado à fase intensiva do tratamento de adultos, conforme recomendado pela OMS. A reação adversa mais grave deste fármaco é a neurite ótica. Outras reações adversas incluem alergias cutâneas e sistêmicas, citopenias e intolerância gastrointestinal, entre outras⁴.

O surgimento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* monorresistentes (a um único tuberculostático), polirresistentes (a mais de um tuberculostático que não R e H simultaneamente), multirresistentes (TBMDR, à H e à R) e extensivamente resistentes (TBXDR), quando além da resistência à R e H ainda há resistência a uma fluoroquinolona e a um medicamento injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina), tornou o tratamento da doença um desafio para os Programas Nacionais de Controle da Tuberculose (PNCT)³. O uso de fármacos de segunda linha (amicacina, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, etionamida, terizidona) para o tratamento das diferentes formas de TB resistente resulta em maior incidência de reações adversas¹².

Outro fator agrava a dificuldade do manejo dos tuberculostáticos. A doença acomete frequentemente indivíduos com outras morbidades, como diabetes mellitus, câncer e aids^{13,14,15,16}. Tanto os medicamentos antirretrovirais, quanto os hipoglicemiantes orais, apresentam importantes interações com os medicamentos para tratamento da TB, especialmente com a R, um potente indutor do citocromo P450^{4,17,18,19,20}.

Com o advento de novas tecnologias para o controle da TB, após décadas de estagnação, o Ministério da Saúde do Brasil, que tem sido pioneiro na adoção dessas tecnologias²¹, precisa se preparar para um melhor monitoramento das reações adversas aos tuberculostáticos. Por um lado, com a implementação de novos métodos diagnósticos que identificam rapidamente cepas resistentes à R^{22,23,24,25}, o uso dos fármacos de segunda linha será mais frequente no Brasil²⁶. O Ministério da Saúde recentemente adquiriu fármacos de segunda linha para incorporação aos regimes de tratamento de TB com resistência extensiva (linezolida, clofazimina, capreomicina e ácido paraminossalicílico), já disponíveis em mercados internacionais e recomendados pela OMS.²⁷ Finalmente, estão surgindo novos fármacos para tratamento da

TB²⁸, como a bedaquilina, registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)²⁹, com perspectivas de incorporação pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Embora frequentes, inclusive em nosso país³⁰, reações adversas aos tuberculostáticos são raramente registradas no Brasil. Mesmo com a introdução recente de mais um fármaco (E) para o tratamento da TB, não houve ações de farmacovigilância que coletassem, de forma sistemática, as notificações das reações adversas aos medicamentos antiTB, apesar da existência do instrumento para o monitoramento de medicamentos, o NOTIVISA.³¹

Com o propósito de implementar a farmacovigilância específica em TB no Brasil, o PNCT, da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), em parceria com a ANVISA, uma autarquia do Ministério da Saúde, desenvolveu um projeto piloto, no ano de 2013. Essa experiência, os desafios encontrados e as lições aprendidas são descritas a seguir.

DESCRIÇÃO DA EXPERIÊNCIA

Foram eleitas, por conveniência (interesse das direções das unidades)³², três unidades de saúde de referência para o tratamento de TB, localizadas em Manaus (AM), Belo Horizonte (MG) e Rio de Janeiro (RJ).

Foi elaborado um plano de trabalho contendo três etapas: produção de material técnico e educativo, capacitação dos serviços de saúde selecionados e visitas de monitoramentos nas unidades consideradas piloto. Após estas etapas, os instrumentos (formulário e guia técnico) foram aprimorados, com base nas observações de campo.

Um formulário padrão simplificado foi elaborado, contendo as principais variáveis do sistema NOTIVISA, incluindo todas as de preenchimento obrigatório. Este formulário resumido foi testado nas três unidades, com o propósito de estimular seu preenchimento *offline* pelo profissional de saúde. O fluxo proposto junto aos serviços de saúde foi: 1) preenchimento do novo formulário pela equipe de saúde que presta assistência ao paciente; 2) envio do mesmo ao farmacêutico que acessa o NOTIVISA, transcrevendo as informações do formulário para o sistema NOTIVISA, com o acréscimo de dados referentes ao medicamento em questão. Um manual técnico (Guia de Notificação de Reações Adversas em TB) foi elaborado para orientar os profissionais e abrange conceitos de farmacovigilância, definições de reações adversas, classificação das reações adversas aos medicamentos antituberculose de primeira e segunda linha e respectivas condutas. Lista, ainda, as interações medicamentosas e, finalmente, descreve o processo de notificação no NOTIVISA.

As capacitações, dirigidas aos médicos, enfermeiros e farmacêuticos utilizaram o material desenvolvido pelos consultores foram realizadas nas próprias instituições, ministradas por profissionais da ANVISA, do PNCT e por consultores do projeto IncoTB (uma parceria entre o PNCT e a Fundação Ataulpho de Paiva).



Incluíram aulas expositivas e treinamentos práticos de preenchimento no NOTIVISA, além da realização do próprio cadastro da instituição no NOTIVISA, para aquelas ainda não cadastradas.

As visitas de monitoramento se basearam em fichas próprias que permitiram identificar as seguintes dificuldades:

1. Completude dos dados: o formulário elaborado foi considerado extenso e laborioso, resultando em preenchimento incompleto. Os registros em prontuários não continham os dados necessários para complementar as informações no NOTIVISA, impedindo a notificação;
2. Infraestrutura: em duas das três unidades de saúde de referência, não havia computador com acesso à internet no setor de fisiologia ou na farmácia, o que, somado à lentidão da rede de acesso à web, dificultou a inserção dos dados no NOTIVISA e o acompanhamento da notificação;
3. Gestão de recursos humanos: identificamos baixa adesão dos médicos, falta de integração multiprofissional em algumas unidades e pouco envolvimento dos gestores das unidades para essa atividade;
4. Entraves no fluxo de informações: as unidades não apresentavam uma organização do serviço que facilitasse o trabalho multidisciplinar de forma integrada.

LIÇÕES APRENDIDAS

O presente projeto possibilitou identificar fragilidades e desafios para reforçar a farmacovigilância específica em TB no país. Um dos maiores desafios da ANVISA será revisar a ferramenta NOTIVISA, na perspectiva de torná-la mais simplificada para facilitar a adesão dos profissionais de saúde, trabalho esse que já está sendo desenvolvido, com o cuidado de preservar as informações mínimas necessárias para uma notificação de boa qualidade. Outra estratégia para incrementar a notificação das reações adversas e melhorar a completude dos dados é facilitar o cadastro das reações adversas pelos próprios pacientes, que hoje pode ser feito mediante preenchimento e envio de formulário em papel. A evolução do sistema atual é uma necessidade urgente, principalmente após a publicação da RDC nº 36 de 2013, que entrará em vigor em 2014, que reforça a necessidade de todos os eventos adversos aos medicamentos serem obrigatoriamente notificados, como parte integrante do programa de segurança dos usuários.

Igualmente urgente é fornecer as condições mínimas estruturais para que o processo seja agilizado, inclusive com acesso à internet nas unidades de saúde, principalmente nas unidades de referência. O acesso permite consulta imediata a relevantes fontes de informação, como os sistemas de informações (notificações, resultados de laboratórios, prontuário médico) e as bases bibliográficas eletrônicas; além de permitir o acesso ao sistema de notificações NOTIVISA.

A implementação do projeto tornou evidente a necessidade de integração entre os profissionais de diversas categorias para a consolidação dessa atividade, pois existe uma complementaridade de

informações fundamentais para o êxito do cadastro no sistema. Promover essa aproximação em todos os níveis (entre os membros da equipe multiprofissional de assistência e entre a equipe e os gestores) e dirimir barreiras que dificultem o relacionamento é também um desafio. O envolvimento dos gestores das unidades é preponderante para fortalecer o trabalho em equipe multidisciplinar e estimular a adesão dos profissionais à prática da farmacovigilância com a manutenção efetiva das ações de sensibilização dos profissionais e cumprimento das normas ministeriais.

Para a consolidação e ampliação das atividades de farmacovigilância, pelo menos nesse início de processo, as capacitações e o monitoramento direto e indireto foram fundamentais, e devem estar dentro do planejamento das instituições responsáveis. O envolvimento das coordenações estaduais e municipais do controle da tuberculose e as VISAS estaduais é, também, estratégico na perspectiva da ampliação e suporte das atividades realizadas pelas unidades de saúde, mas não foi possível esta abordagem nesse projeto, podendo ser considerado uma limitação. A troca de experiências entre os profissionais monitores e os monitorados permitiu o retorno da vivência prática no dia a dia das unidades de saúde, com suas complexidades e dificuldades, assim como as críticas e sugestões de como melhorar as ferramentas e os manuais, para torná-los mais claros e sucintos, sem perder a robustez.

O retorno das análises feitas pela ANVISA sobre o trabalho realizado pelas unidades de saúde, a emissão de boletins sobre farmacovigilância em TB e o destaque sobre o tema nos manuais de recomendações para o controle da TB também devem concorrer para a consolidação do programa.

A aproximação das equipes do PNCT, da SVS e da ANVISA para a elaboração e desenvolvimento desse projeto foi considerada pioneira e de relevância estratégica no Ministério da Saúde. Consolidou uma parceria entre instituições do próprio governo envolvendo um tema transversal importante para ambas, que não mantinham relação direta e que, em tese, deveriam trabalhar conjuntamente, pois envolvem processos de trabalho que se interligam em uma cadeia de atividades e fluxos. A partir da avaliação dos resultados desse projeto piloto, uma série de ações envolvendo as duas instituições foram propostas, tais como: uma agenda de reuniões para monitoramento e avaliação das reações adversas notificadas, mediante o acompanhamento de indicadores estabelecidos; uma agenda de capacitações para ampliação da estratégia em outras unidades de referência em TB; e a divulgação das análises realizadas em veículos oficiais do Ministério da Saúde. Essas ações darão sustentabilidade e visibilidade às atividades de farmacovigilância em TB no país, servindo de estímulo às equipes de saúde para destacar a importância da notificação das reações adversas, seja para o monitoramento da frequência dos eventos, da ocorrência de reações graves, do registro de possíveis reações inesperadas, e até a ocorrência de óbitos relacionados a medicamentos. A intenção dos parceiros é que esse projeto piloto se consolide em um Programa de Farmacovigilância em TB, envolvendo tanto as unidades de assistência aos pacientes portadores do agravo quanto as VISAS estaduais. A partir dessa experiência, que pode ser considerada exitosa, espera-se que outros programas de controle de doenças possam estabelecer uma parceria com a ANVISA, expandindo a farmacovigilância no país.



O Projeto IncoTB atuou como um catalizador, promovendo a integração entre o PNCT e a ANVISA para a criação de um grupo de trabalho que deu início às atividades de farmacovigilância em TB no âmbito dos programas de controle da doença no Brasil. Foi possível identificar e otimizar recursos e ferramentas existentes para implementar a atividade de farmacovigilância em TB. Equipes sensibilizadas para a importância da notificação das reações adversas conseguiram estabelecer fluxos e vencer barreiras para executar as atividades propostas.

Em resumo, a complexidade do formulário disponível no NOTIVISA é um fator que ainda merece ser melhorado, motivo pelo qual já está sendo revisto pela ANVISA. A sensibilização de profissionais de saúde, e principalmente de gestores para a realização das notificações das reações adversas, precisa ser difundida. Esse projeto constituiu um primeiro passo para a implementação da farmacovigilância em TB no Brasil. Grande é o desafio de fazê-lo se consolidar como um programa que deve estar presente na rotina dos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization – WHO. Global tuberculosis report 2012 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [acesso em: 6 mai 2014]. p. 90. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Bass Jr JB, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1359-74. 10.1164/ajrccm.149.5.8173779
3. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [acesso em: 6 mai 2014]. p. 186. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf
4. Arbex MA, Varella MCL, Siqueira HR, Mello FAF. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):626-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000500016>
5. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996;9(10):2026-30.
6. Senousy BE, Belal SI, Draganov PV. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(10):543-56. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2010.134>
7. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(7):1431-46. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr159>
8. Bliven EE, Podewils LJ. The role of chronic hepatitis in isoniazid hepatotoxicity during treatment for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(9):1054-60.
9. Souza AF, Silva AO, Baldi J, Souza TN, Rizzo PM. [Hepatic functional changes induced by the combined use of isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis]. *Arq Gastroenterol*. 1996;33(4):194-200. Favor informar o título em português.
10. Kunimoto D, Warman A, Beckon A, Doering D, Melenka L. Severe hepatotoxicity associated with rifampin-pyrazinamide preventative therapy requiring transplantation in an individual at low risk for hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2003;36(12):e158-61. <http://dx.doi.org/10.1086/375072>
11. Gupta NK, Lewis JH. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1021-41. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03822.x>
12. Arbex MA, Varella MCL, Siqueira HR, Mello FAF. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 2: fármacos de segunda linha. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):641-56. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000500017>
13. Jesudas CD, Thangakunam B. Tuberculosis risk in health care workers. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2013;55(3):149-54.
14. Lai RPJ, Nakiwala JK, Meintjes G, Wilkinson RJ. The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur J Immunol*. 2013;43(8):1995-2002. <http://dx.doi.org/10.1002/eji.201343632>
15. Leung CC. 2012: The year in review. Part II: tuberculosis and lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(9):1151-9. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0385>
16. Menzies D, Nahid P. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease 2012. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):923-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201304-0687UP>
17. Vella S, Florida M. Saquinavir. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Mar;34(3):189-201. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199834030-00002>
18. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(2):175-86. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200544020-00003>
19. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63(8):769-802. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200363080-00004>
20. Devarbhavi H. Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective. *Trop Gastroenterol*. 2011;32(3):167-74.



21. Durovni B, Saraceni V, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, Soares E, Lourenço MC et al. Operational lessons drawn from pilot implementation of Xpert MTB/Rif in Brazil. *Bull World Health Org.* 2014;93:613-7. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.131409>
22. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010;363(11):1005-15. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907847>
23. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009593.
24. Theron G, Peter J, Dheda K. Xpert MTB/RIF test for tuberculosis. *Lancet.* 2011;378(9790):481. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61242-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61242-7)
25. Theron G, Zijenah L, Chanda D, Clowes P, Rachow A, Lesosky M et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9915):424-35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62073-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62073-5)
26. Trajman A, Durovni B, Saraceni V, Cordeiro-Santos M, Cobelens F, Hof S. High positive predictive value of Xpert MTB/RIF for rifampin resistance in a low resistance prevalence setting. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1711-3. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00115514>
27. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008 [acesso em: 2 abr 2014]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf
28. TB Alliance Interactive Portfolio [base de dados]. New York: TB Alliance; 2014 [acesso em: 2 abr 2014]. Disponível em: <http://www.tballiance.org/portfolio/>
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 2, de 10 de janeiro de 2014. Dispõe sobre a alteração da RDC 64/2012, pela inclusão, retificação e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras - DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. *Diário Oficial da União.* 13 jan 2014;Seção1:25.
30. Menzies D, Long R, Trajman A, Dion MJ, Yang J, Al Jahdali H et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):689-97. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00003>
31. Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA [base de dados]. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2014 [acesso em: 2 abr 2014]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>
32. Schiffman LG. Consumer behaviour. 7th ed. New Delhi: Prentice-Hall; 2002.



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.