



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MARYANGELA REZENDE MASCARENHAS SANTOS MOTA

**OS EVENTOS ADVERSOS DAS HEPARINAS
REGISTRADAS NO BRASIL:
UMA ANÁLISE DO SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÕES
PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA.**

MARYANGELA REZENDE MASCARENHAS SANTOS MOTA

**OS EVENTOS ADVERSOS DAS HEPARINAS
REGISTRADAS NO BRASIL:
UMA ANÁLISE DO SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÕES
PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina para a obtenção do título de Mestre em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária

Orientador: Prof^o Dr. Marco Antônio Stephano
Co-orientador: Prof^o Esp. Marcelo Angelo Sacramento da Costa

Brasília
2013

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

M917e Mota, Maryangela Rezende Mascarenhas Santos.
Os eventos adversos das heparinas registradas no Brasil : uma análise do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária / Maryangela Rezende Mascarenhas Santos Mota. – Londrina, 2013.
95 f. : il.

Orientador: Marco Antônio Stephano.

Coorientador: Marcelo Angelo Sacramento da Costa

Dissertação (Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada a Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária, 2013.

Inclui bibliografia.

1. Heparina – Teses. 2. Medicamentos – Complicações – Teses. 3. Sangue – Circulação extracorporea – Teses. 4. Vigilância sanitária – Teses. I. Stephano, Marco Antônio. II. Costa, Marcelo Angelo Sacramento da. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária. IV. Título.

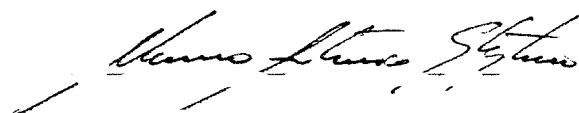
CDU 615.273

MARYANGELA REZENDE MASCARENHAS SANTOS MOTA

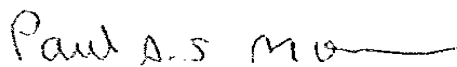
**OS EVENTOS ADVERSOS DAS HEPARINAS REGISTRADAS NO
BRASIL: UMA ANÁLISE DO SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÕES
PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina para a obtenção do título de Mestre em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária.

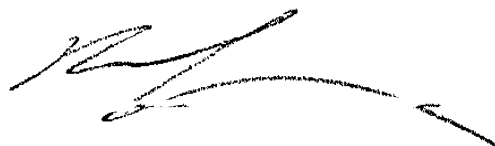
BANCA EXAMINADORA



Orientador Profº Dr. Marco Antônio Stephano
USP – São Paulo – SP



Profº Dr. Paulo Antonio de Souza Mourão
UFRJ – Rio de Janeiro – RJ



Profº Dr. Rafael Mota Pinheiro
UnB – Brasília – DF

Londrina, 13 de maio de 2013

Ao meu amor RAFAEL, pelo carinho, incentivo e apoio ao longo da elaboração deste trabalho, em fim, por tornar a minha vida mais FELIZ.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida e oportunidade de desenvolver este trabalho científico;

Aos meus pais NATANAEL e MARIA DE LOURDES, pelo amor, carinho e luta, para trazer-me onde estou.

As minhas queridas irmãs, Mila e Nana, pelo carinho e torcida.

À ANVISA pelo financiamento do Mestrado e apoio na concessão da licença capacitação para a execução desse trabalho de pesquisa; e a Coordenação de Produtos Biológicos - CPBIH pelo apoio e contribuições;

Ao Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária – NUVIG, pelo apoio e autorização para acessar o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária- Notivisa;

À Secretaria Executiva da Câmara de Medicamentos pelo envio das informações de comercialização das heparinas;

Ao Profº Dr. Marco Antonio Sthepano, pela paciência, orientação e estímulo durante a realização desse trabalho;

Ao colega Esp. Marcelo Angelo Sacramento da Costa, pela valiosa ajuda com o tratamento dos dados e o uso do *Excell* 2010;

Ao colega Ricardo Eccard da Silva, pelos esclarecimentos e revisão do Projeto de Pesquisa cadastrado na Plataforma Brasil/Ministério da Saúde;

Aos colegas médicos Bruno de Paula Coutinho e Fernando Casseb Flosi, que auxiliaram nas análises das descrições dos eventos, confirmando os procedimentos que eram necessários o uso do Sistema de Circulação Extracorporea – CEC; e com a revisão do adequado agrupamento dos eventos adversos;

À amiga Lilian Terezinha de Queiroz Leite pelo incentivo e carinho.

À querida Coordenadora Mônica Bastos Paoliello inesquecível todo o seu apoio;

Aos profissionais de saúde, por ter dedicado tempo de seu trabalho ao ato de notificar, e a todos aqueles, não mencionados aqui, que me acompanharam nesta jornada, o meu muito obrigada !

❖
*Se não fosse a grande variedade entre as
pessoas, a medicina bem poderia ser uma
ciência e não uma arte.*

*Sir William Osler (1849-1911)
Em 1892*

❖
*A notificação por si só não melhora a
segurança; é a resposta às notificações
que produzirá mudanças positivas.*

*Organização Pan Americana de Saúde
2011*



MOTA, Maryangela Rezende Mascarenhas Santos. **Os Eventos Adversos das Heparinas Registradas no Brasil:** Uma análise do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária. 2013. 95 f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) – Universidade Estadual de Londrina.

RESUMO

O objetivo dessa pesquisa é conhecer a frequência e a gravidade dos eventos adversos e identificar fatores predisponentes aos mesmos; obtidos das suspeitas da administração das heparinas não fracionadas (HNF), disponíveis no Brasil, no período de 2008 a 2011. Realizou-se uma pesquisa documental indireta do tipo descritiva, observacional, transversal, retrospectiva com abordagem metodológica quali-quantitativa. Foram analisados 119 formulários de Notificação do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa). As variáveis estudadas compreenderam características dos eventos adversos; dos pacientes acometidos; da origem da matéria-prima da heparina, bovina ou porcina; e das circunstâncias envolvidas referentes ao uso da circulação extracorpórea. A frequência por ano das notificações foi assim distribuída: 42 em 2008; 22 em 2009; 27 em 2010 e 28 em 2011. Dessas, 26,89% (32) utilizaram o sistema CEC em cirurgias cardíacas, sendo administradas 22 heparinas de origem bovina e 09 de origem porcina. Os outros 73,11% (87) não utilizaram o sistema CEC, sendo 39 heparinas de origem bovina e 40 de origem porcina. Os fatores associados ao risco de aumento de eventos adversos devido ao uso da Heparina foram: origem da matéria-prima da heparina e Uso de CEC ($p=0,0201$; $\alpha = 0,05\%$), independente do sexo dos pacientes. Os eventos sem CEC foram classificados segundo a gravidade e distribuídos em: 43,04%-Efeitos clinicamente importantes; 21,52 %, Reações não graves- 18,99%, Ameaça à vida, 7,59%-Motivou ou prolongou a hospitalização; 6,33% foram casos de óbitos e 2,53% Incapacidade persistente ou significativa. Os eventos mais frequentes foram a inefetividade da heparina (51,90%) e a trombocitopenia (10,13%). Os eventos com CEC foram classificados segundo a gravidade: 35,48% Efeitos clinicamente importantes; 25,81 % Óbito; 19,35% Ameaça a vida; 16,13% Motivou ou prolongou a hospitalização e 3,23% Incapacidade persistente ou significativa. Os eventos mais frequentes foram a hemorragia pós-operatória (32,26%), e o tempo de sangramento aumentado (25,81 %). Apesar da amostra representar uma população específica, os resultados apresentados evidenciaram que uma proporção significativa dos pacientes que receberam a heparina bovina em cirurgia com CEC gerou mais eventos adversos notificados do que os que receberam a heparina porcina, com a Razão de Prevalência dos eventos de 1,96, demonstrando uma associação positiva e um *Odds Ratio* de 2,50 como a taxa de risco no uso do sistema com a heparina bovina. Nos casos sem o uso do CEC, os riscos do surgimento dos eventos foram semelhantes para ambas as heparinas. Tais observações sugerem que a heparina bovina quando administrada em cirurgia cardíaca com CEC geram mais eventos adversos, aumentando assim o número de notificações no Notivisa.

Palavras-chave: Evento adverso. Heparina bovina. Heparina porcina. Circulação extracorpórea. Notificação. Vigilância sanitária.

MOTA, Maryangela Rezende Mascarenhas Santos. **Os Adverse Events of Heparins Registered in Brazil**: An analysis of the National Notifications for Health Surveillance. 2013. 95 p. Dissertation (Master of Applied Toxicology for Health Surveillance) - State University of Londrina.

ABSTRACT

The endpoint of this research is the knowledge of the frequency and severity of adverse events and the identification of the predisposing factors to them; obtained from the suspicions of the administration of non fractionated heparin (NFH), available in Brazil, in the period of 2008 to 2011. We conducted an indirect documentary research with a descriptive, observational, cross-sectional, retrospective, qualitative-quantitative methodological approach. One hundred and nineteen (119) forms of the National Notifications for Health Surveillance (Notivisa) were analyzed. The variables comprised the characteristics of the adverse events; of the affected patients, the origin of bovine or porcine raw heparin and the circumstances involved regarding the use of Cardiopulmonary bypass (CPB). The frequency of notifications per year was thus distributed: 42 in 2008, 22 in 2009, 27 in 2010 and 28 in 2011. Of these, 26,89% (32) used the system of CPB for cardiac surgery, with the administration of bovine heparin in 22 patients and porcine heparin in 09 patients. The remaining 73,11% (87) did not use the system of CPB, utilizing 39 heparins of bovine and 40 of porcine origin. The factors associated with an increased risk of adverse events due to the use of heparin were: source of raw heparin and use of CPB ($p = 0,0201$, $\alpha = 0,05\%$), regardless of the patients sex. Os events without CPB were classified according to severity and distributed in: 43,04%-Clinically important effects, Non serious events 21:52%; 18,99% Life threatening events; 7,59% events that caused or prolonged hospitalization; 6,33% death and 2,53% persistent or significant disability. The most frequent events were non-effectivity of heparin (51,90%) and thrombocytopenia (10,13%).The events with CPB were classified according to severity: 35,48%-Clinically important effects; 25,81%-Death; 19,35%- Life threatening events; 16,13%-events that caused or prolonged hospitalization and 3,23%-Persistent or significant disability. The most frequent events were post - surgery bleeding (32,26%), and increased bleeding time (25,81%). Although the sample represents a specific population, the results showed that a significant proportion of patients receiving bovine heparin in surgery with CPB reported more adverse events than those receiving porcine heparin, with a prevalence ratio of 1.96 events, showing a positive association and an odds ratio of 2,50 as the risk rate when using CPB with bovine heparin. In cases without the use of CPB, risks arising from events were similar for both heparins. Such observations suggest that bovine heparin when administered in cardiac surgery with CPB generate more adverse events, thus increasing the number of notifications in Notivisa.

Keywords: Adverse event. Bovine heparin. Porcine heparin. Cardiopulmonary bypass. Notification. Health surveillance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura química da heparina.....	16
Figura 2 – Esquema simplificado da coagulação sanguínea e ação da heparina no processo de inibição da cascata de coagulação.....	17
Figura 3 – Modelo da patogênese da TIH	19
Figura 4 – Sistema de Circulação extracorpórea.....	20

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Gráfico 1** –Frequência de distribuição das notificações dos eventos adversos de acordo com a matéria-prima da heparina e o uso ou não do sistema de circulação extracorpórea, no período de 2008 a 201138
- Gráfico 2** –Quantitativo das Notificações por regiões do Brasil, 2008 a 2011.....47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Associação entre o Sexo e as variáveis Origem da Matéria-prima da Heparina e o Uso do Sistema de Circulação Extracorpórea - CEC com o aumento dos eventos adversos devido ao uso da Heparina, Brasil, 2008-2011	39
Tabela 2 – Associação entre o Uso do Sistema de Circulação Extracorpórea - CEC e a Origem da Matéria-prima da Heparina com o aumento dos eventos adversos devido ao uso da Heparina, Brasil, 2008-2011	39
Tabela 3 – Medidas de ocorrência para a Notificação de Eventos Adversos no sistema Notivisa, Brasil, 2008 a 2011	40
Tabela 4 – Os Eventos Adversos com o uso do CEC, Brasil, 2008 a 2011	41
Tabela 5 – Gravidade dos Eventos Adversos com CEC, Brasil, 2008 a 2011	42
Tabela 6 – Os Eventos Adversos sem o uso do CEC, Brasil, 2008 a 2011	43
Tabela 7 – Distribuição do evento inefetividade e o tipo de heparina sem CEC, Brasil, 2008 a 2011	44
Tabela 8 – Trombocitopenia: Gravidade, faixa etária e o tipo de heparina sem CEC, Brasil, 2008 a 2011	45
Tabela 9 – Gravidade dos eventos sem o uso do CEC, Notivisa, Brasil, 2008 a 2011.....	45
Tabela 10 – Classificação da Suspeita do Evento Adverso, Notivisa, Brasil, 2008 a 2011	46
Tabela 11 – Relação temporal entre o uso do medicamento e o evento adverso, Notivisa, Brasil, 2008 a 2011.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEC	Circulação Extracorpórea
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
Datavisa	Banco de dados do Sistema Eletrônico da Anvisa
EA	Eventos Adversos
FB 5	Farmacopeia Brasileira, 5ª edição
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GFARM	Gerência de Farmacovigilância
HBPM	Heparinas de baixo peso molecular
HNF	Heparina não fracionada
IC	Intervalo de Confiança
Notivisa	Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial da Saúde (<i>WHO - World Health Organization</i>)
NUVIG	Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância sanitária
QT	Queixas Técnicas
RAM	Reações Adversas a Medicamento
SBCCV	Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
TCA	Tempo de Coagulação Ativada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIH	Trombocitopenia Induzida por Heparina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UI	Unidades Internacionais
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
UEL	Universidade Estadual de Londrina
USP	<i>United States Pharmacopoeia</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	A HEPARINA.....	15
1.2	CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACÓRPOREA E A HEPARINA NÃO-FRACIONADA	19
1.3	A CRISE DA HEPARINA	21
1.4	A FARMACOVIGILÂNCIA	24
1.4.1	Breve Histórico.....	24
1.4.2	O Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária e a Avaliação do Formulário de Notificação pela Agência Reguladora.....	26
1.5	A JUSTIFICATIVA DA PESQUISA	27
2	OBJETIVO	28
2.1	GERAL.....	28
2.2	ESPECÍFICOS	28
3	METODOLOGIA	29
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	29
3.2	DA COLETA DOS DADOS	29
3.3	DO ACESSO AO SISTEMA NOTIVISA.....	29
3.4	QUANTO Á CONFIDENCIALIDADE E AO SIGILO DAS INFORMAÇÕES.....	30
3.5	CONSULTA AO PROCESSO DE REGISTRO DAS HEPARINAS.....	30
3.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS FORMULÁRIOS DE NOTIFICAÇÃO	30
3.7	IDENTIFICAÇÃO DOS CASOS DE CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACÓRPOREA.....	31
3.8	OS EVENTOS ADVERSOS E SUA PADRONIZAÇÃO	31
3.8.1	<u>Com</u> o Uso de Circulação Extracorpórea (cec).....	32
3.8.2	<u>Sem</u> o Uso de Circulação Extracorpórea (cec).....	32
3.9	PADRONIZAÇÃO DA VARIÁVEL “GRAVIDADE DOS EVENTOS ADVERSOS”	33
3.10	ANÁLISE DOS DADOS	34
3.11	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35
3.12	LIMITAÇÕES DA PESQUISA.....	35

4	RESULTADOS	36
4.1	AS HEPARINAS NOTIFICADAS.....	36
4.2	AS NOTIFICAÇÕES COM O USO DO SISTEMA DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA-CEC E SEM O SEU USO.....	37
4.3	DESCRIÇÃO DOS PACIENTES: QUANTO À RAÇA/COR, FAIXA ETÁRIAS E SEXO	37
4.4	DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DAS NOTIFICAÇÕES DOS EVENTOS ADVERSOS POR ANO	37
4.5	ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS AO AUMENTO DA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS DEVIDO AO USO DA HEPARINA.....	38
4.6	DESCRIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS <u>COM</u> O USO DO CEC	41
4.7	DESCRIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS <u>SEM</u> O USO DO CEC.....	43
4.8	MEDICAMENTOS UTILIZADOS	45
4.9	DESCRIÇÃO DA AVALIAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES REALIZADA PELA ÁREA TÉCNICA COMPETENTE DA ANVISA.....	46
4.10	CARACTERÍSTICAS DOS FORMULÁRIOS DE NOTIFICAÇÃO	47
5	DISCUSSÃO	49
6	CONCLUSÃO	57
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
	REFERÊNCIAS	61
	GLOSSÁRIO	64
	APÊNDICES	67
	APÊNDICE A – Motivos das notificações excluídas	68
	APÊNDICE B – Comercialização de todas as heparinas (a;b;c;d;e e f) por ampolas/ por ano.....	69
	APÊNDICE C – A gravidade e os eventos adversos obtidos das notificações para as heparinas x	70

APÊNDICE D – Sem o uso de cec : marca das heparinas notificadas nos anos de 2008 a 2011	71
APÊNDICE E – <u>Com</u> o uso de cec : marca das heparinas notificadas nos anos de 2008 a 2011	72
APÊNDICE F – Descrição dos eventos dos 32 formulários de notificação com o uso do sistema de circulação extracorpórea notificadas nos anos de, notivisa, brasil, 2008 a 2011	73
APÊNDICE G – Descrição dos eventos dos 87 formulários de notificação sem o uso do sistema de circulação extracorpórea notificadas nos anos de, notivisa, brasil, 2008 a 2011	77
APÊNDICE H – Medicamentos de uso concomitantes	84
APÊNDICE I – Alguns comentários dos avaliadores sobre a qualidade do preenchimento dos formulários classificados como “ignorado” em relação a análise da relação causal entre o uso do medicamento e o evento adverso.....	86
ANEXOS	87
ANEXO A – Memorando nº127/2011/Gfarm	88
ANEXO B – Memorando nº204/2012/COPEM	89
ANEXO C – Declaração de concordância dos serviços envolvidos e/ou de instituição co-participante	92
ANEXO D – Parecer consubstanciado do CEP nº40088.....	93
ANEXO E – Ata de defesa do TCC	95

1 INTRODUÇÃO

1.1 A HEPARINA

Descoberta há mais de 90 anos por McLean, ao perceber que o extrato de tecido canino tinha a capacidade de prolongar o tempo de coagulação do plasma e denominada de heparina por Howell e Holt, em virtude de ser originária de tecido hepático, passou a ser usada no tratamento e profilaxia de fenômenos trombóticos a partir dos anos 50 do século passado. Seu emprego permitiu o desenvolvimento e se tornou indispensável na cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC), vascular, hemodiálise e procedimentos endovasculares. (MAFFEI et al., 2008).

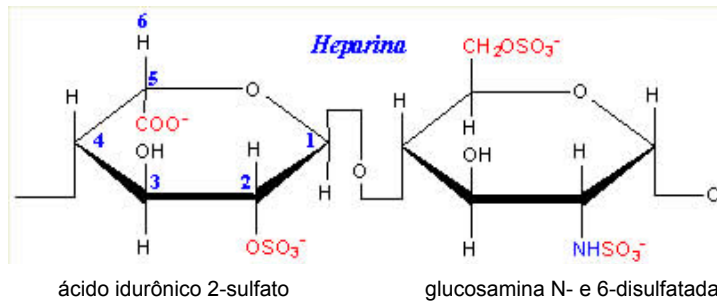
A heparina é um biomedicamento¹ obtida a partir de tecidos de origem animal (BRASIL, 2010), comumente extraída de mucosa intestinal suína ou bovina, e raramente de pulmão bovino, sendo quantificada em unidades internacionais (UI) com base no efeito exercido em ensaios biológicos (ROHDE; FUCHS; PICON, 2006, p.695).

Também denominada de heparina não fracionada (HNF), a heparina é um membro heterogêneo e sulfatado da família dos glicosaminoglicanos de carboidratos contendo várias unidades de dissacarídeos (Brasil, 2011), sendo majoritariamente constituída por unidades alternadas de ácido glucurônico sulfatado (ácido idurônico 2-sulfato) e glucosamina N- e 6-dissulfatada. Alguns resíduos da glucosamina estão N-acetilados (MELO et al., 2008), (Figura 1). Heparinas de origem de intestino bovino e porcino diferem muito em sua composição de dissacarídeo preponderante².

¹ Consultar Glossário, p. 62.

² A heparina porcina é composta principalmente de dissacarídeos tri-sulfatados; porém, a heparina bovina apresenta uma variação significativa no padrão dos resíduos da glucosamina: ~ 50% são de 6 - e de N-dissulfatada, como na heparina porcina, enquanto que 36% são ~ 6-dissulfatada e ~ 14% são N-acetilados.(AQUINO et al.,2010).

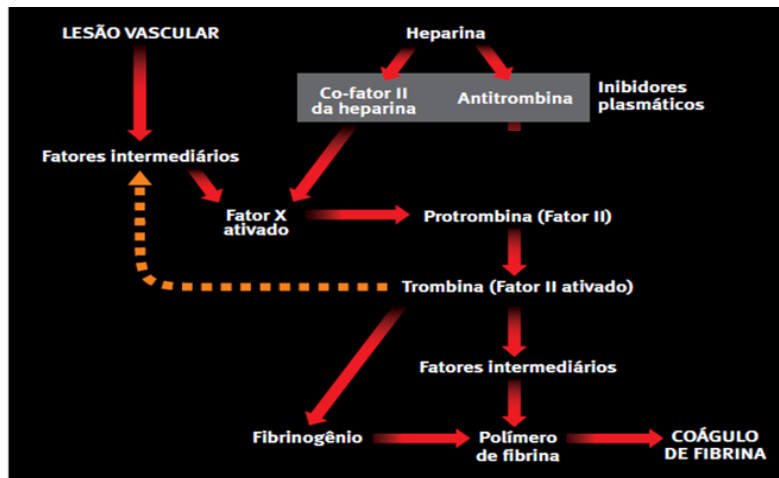
Figura 1 – Estrutura química da heparina



O processo de coagulação é antagonizado por sistemas anticoagulantes endógenos. Isenta de atividade intrínseca anticoagulante, a heparina atua intermediada por componente endógeno plasmático chamado de co-fator da heparina. Em sua presença, antitrombina III sofre mudança conformacional, tornando seu sítio reacional mais acessível a proteases e inativando rapidamente fatores de coagulação XII, XI, X, IX e trombina (fator II) [sic] [fator IIa]. A heparina modifica a velocidade da reação trombina-antitrombina III, formando um complexo com a protease e o inibidor. Consumo do co-fator explica efeito trombogênico de heparina após uso prolongado. (ROHDE;FUCHS;PICON,2006,p.687). Ou seja, a heparina administrada à um indivíduo, interfere nas etapas finais da cascata da coagulação, que consiste na conversão da protrombina (fator II) em trombina que, por sua vez, promove a conversão do fibrinogênio (fator I) em fibrina, originando o coágulo [...] (SOUZA; ELIAS, 2006, p.234). (Figura 2).

Além disso, a heparina possui outras inúmeras interações celulares e plasmáticas, mas, sobretudo, em comparação ao efeito anticoagulante, a relevância clínica dessas interações é incerta e insuficientemente investigada. (ANVISA, 2011).

Figura 2 – Esquema simplificado da coagulação sanguínea e ação da heparina no processo de inibição da cascata de coagulação.



Após a lesão vascular, são ativadas enzimas (fatores plasmáticos) que iniciam a ‘cascata’ de coagulação, até a ativação do fator X e do fator II (protrombina) responsáveis pela ativação da trombina, enzima que induzirá a transformação de fibrinogênio em fibrina (proteína filamentososa que forma os coágulos, interrompendo a perda de sangue). O controle da ação da trombina é essencial para regular a ‘cascata’, pois ela participa das etapas finais de formação do coágulo e também ‘reforça’ o processo ativando os fatores intermediários envolvidos. A antitrombina inibe a ação da trombina e têm sua atuação acelerada pela heparina. **Fonte:** Adaptado pela autora com base em POMIM,Vitor; MOURÃO, Paulo, 2006.

As heparinas fracionadas, também chamadas de heparinas baixo peso molecular (HBPM) são preparadas de heparina não fracionada por vários processos de despolimerização enzimática ou química (ROHDE; FUCHS;PICON,2006,p.687). As diferentes frações de heparina, com aproximadamente 1/3 de seu peso molecular, são administradas por via subcutânea, em doses variáveis, a cada oito ou doze horas. Têm insuficiente comprimento para catalisar a inibição de trombina, produzindo efeito anticoagulante mediante inibição de fator Xa (WANNMACHER,2007). Desse modo, diferentes fragmentos foram denominados de forma variada, constituindo marcas de diferentes laboratórios.

Atualmente, a heparina é o segundo agente terapêutico natural mais utilizado no mundo, superado apenas pela insulina (MELO et al., 2008). No Brasil, existem várias heparinas registradas, de origem porcina e bovina, que diferem em seu material fonte, processo de fabricação, propriedades farmacocinética e/ou farmacodinâmica e indicações terapêuticas (ANVISA, 2011).

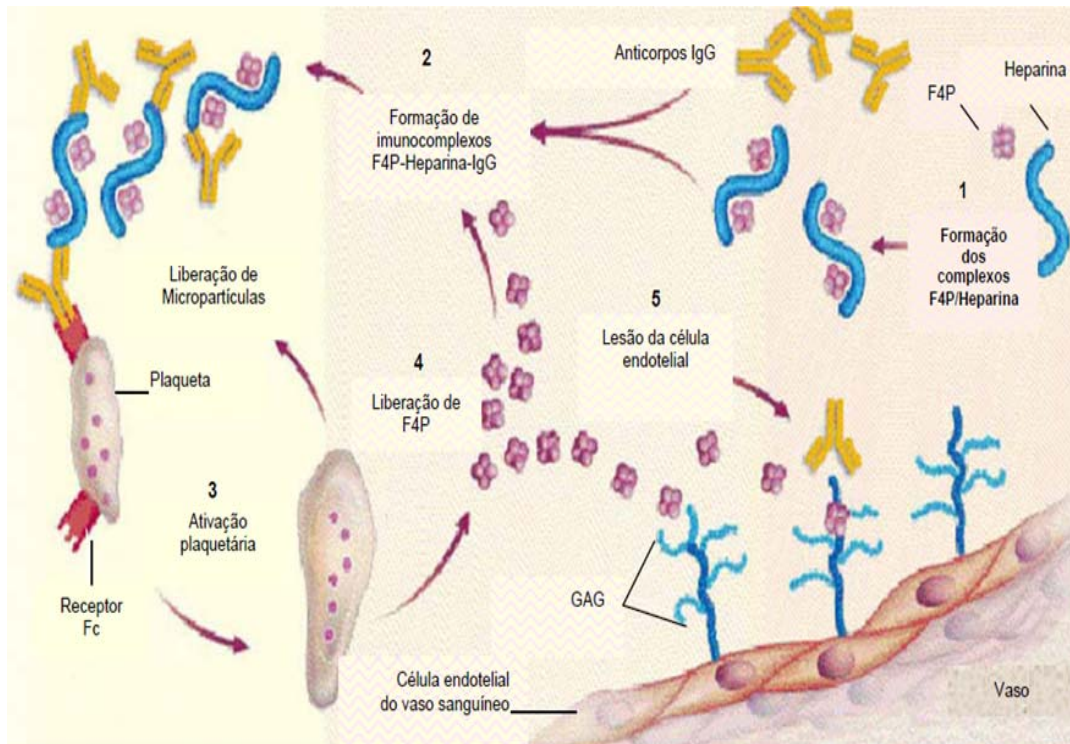
As reações adversas provocadas pela heparina incluem hemorragia, reação anafilática, elevação de enzimas hepáticas, osteoporose (com longo período de utilização) e trombocitopenia induzida por heparina (TIH). Destacam-se, pela frequência e gravidade, a hemorragia e a trombocitopenia induzida por heparina. De

fato, a hemorragia é um risco conhecido das heparinas e é uma extensão da ação terapêutica do fármaco (REZENDE, 2010). A TIH é uma complicação comum em pacientes que recebem terapia com heparina não fracionada. Em sua forma mais severa, a TIH está associada a um alto risco de eventos trombóticos com potencial risco de vida (LONGHI; LAKS; KALIL, 2001).

Há dois tipos de TIH: tipo I e tipo II. A do tipo I, também denominada de não imune, é a forma mais frequente, porém se manifesta de forma mais amena, desenvolve-se no início do uso da heparina e raramente produz sintomas, podendo regredir no decorrer do tratamento. A tipo II, é uma reação imune mediada por anticorpos³ (Figura 3), ocorre com menos frequência e se manifesta de forma mais grave, surgindo de 5 a 15 dias após o início da administração da heparina e pode levar ao desenvolvimento de tromboembolias pulmonares ou periféricas, podendo ser fatal (PAVANELLI;SPITZNER,2011).

³ A patogenia do TIH tipo II é explicada por um mecanismo imune, em que os pacientes desenvolvem anticorpos heparina-dependentes no plasma. Uma vez presentes, os anticorpos promovem a ativação plaquetária através dos seus receptores Fc. As plaquetas então liberam o chamado fator 4 plaquetário, uma proteína encontrada nos seus grânulos alfa que possui alta afinidade de ligação com a heparina. Essa ligação forma um complexo multimolecular heparina/fator 4 plaquetário, que é o alvo antigênico dos anticorpos heparina-dependentes. A ligação dos anticorpos aos antígenos ocorre na superfície das plaquetas e das células endoteliais, resultam em agregação e destruição plaquetária e em lesão das células endoteliais. Consequentemente, ocorre ativação da cascata de coagulação e aumento na síntese de trombina. Todos esses fatores aumentam o risco de complicações tromboembólicas (LONGHI;LAKS;KALIL,2001).

Figura 3 – Modelo da patogênese de TIH.



A heparina se liga ao F4P, e expõe um “neo epítopo” (1). É formado imunocomplexo IgG-F4P/Heparina (2). Este imunocomplexo multimolecular se liga aos receptores plaquetários Fc (3), causando ativação plaquetária. A ativação plaquetária libera F4P adicional (4) e micropartículas plaquetárias pró-coagulantes. O F4P também se liga aos glicosaminoglicanos (GAG), localizados na superfície da célula endotelial (5), contribuindo para a lesão do endotélio imuno-mediado, promovendo o risco trombótico.

Fonte: Jang & Hursting, 2005 adaptado apud por OLIVEIRA, 2008, p.09

No Brasil, a incidência da trombocitopenia induzida por heparina permanece desconhecida, bem como a gravidade de sua implicação clínica. (JUNQUEIRA et al., 2011).

1.2 CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACÓRPOREA E A HEPARINA NÃO-FRACIONADA

A Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea (CEC) representou uma das grandes conquistas médicas e da área biológica no século XX. O advento da Circulação Extracorpórea⁴ criou novas possibilidades para a cura de doenças cardíacas jamais imaginadas na primeira metade do século passado (SOUZA; ELIAS, 2006, p.VII).

⁴ Mecanismo que permite a manutenção da circulação do sangue através de bombeamento, fornecendo o sangue aquecido e oxigenado através do próprio sistema (recirculação). Efetua a perfusão, oxigenação e manutenção da hematose.

Figura 4 – Sistema de Circulação extracorpórea.



Fonte: AFP (2008).

Podemos considerar que a fase moderna da cirurgia cardíaca teve início com o advento da circulação extracorpórea. Essa tecnologia permitiu aos cirurgiões parar o coração, incisar suas paredes, examinar detalhadamente o seu interior e corrigir as lesões existentes sob visão direta (SOUZA; ELIAS, 2006, p.33).

Durante a circulação extracorpórea, há necessidade de fazer o sangue circular através de um intrincado circuito, em cuja construção se utilizam diversos materiais, com os quais o sangue entra em contato. É, portanto, essencial que a coagulação do sangue seja inibida, para que os procedimentos de circulação extracorpórea possam ser realizados. A heparina é a droga anticoagulante utilizada com essa finalidade (SOUZA; ELIAS, 2006, p.39).

Os fenômenos da coagulação do sangue são inibidos, antes de qualquer contato com as superfícies do circuito extracorpóreo. A anticoagulação é mantida por todo o tempo necessário à utilização da circulação extracorpórea. A atividade anticoagulante da heparina é monitorizada e doses adicionais podem ser administradas, se necessário, conforme os protocolos previamente estabelecidos para a anticoagulação. Ao final do procedimento cirúrgico, a heparina é neutralizada, e o antídoto universalmente utilizado para a neutralização da heparina é a protamina, sob a forma de cloridrato ou, mais comumente, o sulfato. A equivalência da atividade biológica entre a heparina e a protamina é de aproximadamente 1:1 (SOUZA; ELIAS, 2006, p.39).

A dose adequada de sulfato de protamina depende da dose da HNF, via administrada e o tempo decorrido desde a última dose. A determinação seriada

do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA⁵) é necessária para acompanhar a resposta ao tratamento. O sulfato de protamina deve ser injetado lentamente para minimizar os efeitos de bradicardia e hipotensão. A superdosagem do sulfato de protamina também pode causar hemorragia. A protamina pode ser indicada para pacientes com sangramento de mais gravidade. (REZENDE; 2010).

Desde o advento da circulação extracorpórea (CEC), em maio de 1953, a heparina não fracionada (HNF) tornou-se substância indispensável nesse tipo de procedimento cirúrgico, apesar de várias tentativas experimentais de substituí-la por drogas sintéticas ou enzimas com ação anticoagulante e, até mesmo, por heparina de baixo peso molecular (HBPM), sem sucesso, haja vista que, as síndromes hemorrágicas no intra e pós-operatório de operações com CEC constituem motivo de preocupação e, parte delas, pode ser atribuída à HNF (CATANI et al., 2001).

1.3 A CRISE DA HEPARINA

Em fevereiro de 2008, após relatos de reações adversas⁶ devido ao uso da heparina não fracionada (HNF), quando utilizado em circuitos extracorpóreos, a Agência Reguladora Americana (*U.S. Food and Drug Administration – FDA*), e o *Centers for Disease Control and Prevention - CDC*, fizeram informe mundial quanto aos cuidados e instruções do seu uso em decorrência de sérias reações alérgicas, distúrbios hemodinâmicos e hemostáticos com sintomas que incluem angioedema, náuseas, vômitos, intensa sudorese, dificuldade respiratória e morte. A maioria dos casos foram relacionados a administração da heparina produzida pela Baxter Healthcare Corporation e principalmente quando utilizada em “Bolus” em cirurgias cardíacas ou hemodiálise. A empresa Baxter retirou a referida heparina do mercado e, em seguida, declarou que, acidentalmente, a heparina produzida na China com as

⁵ O TTPA mede o tempo de ocorrência da coagulação após a adição de fosfolipídios e cálcio ao plasma, sendo seu valor de referência de cerca de 30 segundos (ou relação inferior a 1.2). O TTPA presta-se a avaliar integridade das vias intrínseca e comum da coagulação, isto é, dos fatores V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombina, fibrinogênio, pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular. (REZENDE, 2010, p.537).

⁶ Cabe aqui definir o termo “Reação Adversa a Medicamentos”: Segundo a OMS, é toda “reação nociva e indesejada que se apresenta após a administração de um medicamento, em doses utilizadas habitualmente na espécie humana, para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica”. Esta definição implica uma relação de causalidade entre a administração do medicamento e a ocorrência da reação. (OPAS, 2011)

plantas industriais de Changzhou havia sido contaminada com sulfato de condroitina hipersulfatado⁷. As Agências de Vigilância Sanitária no mundo apontaram 149 casos de morte relacionados à contaminação das heparinas com a origem da matéria prima chinesas.

Outro problema mundial decorrente do uso da heparina, mas com importante reflexo no Brasil, foi a retirada do mercado nacional do medicamento Lique mine[®] do Laboratório Roche, uma heparina não fracionada utilizada quase universalmente nas cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea. Esta mudança na marca da heparina rotineiramente utilizada nas cirurgias cardíacas no Brasil foi acompanhada por aumento do número de casos de discrasia sanguínea, aumento de reoperações e efeitos adversos em diversas Instituições Brasileiras (MELO et al., 2008).

Diante da situação acima exposta, foi realizado o estudo de Melo et al. (2008) com o objetivo de avaliar a qualidade das preparações de heparina disponíveis no mercado brasileiro e utilizadas nas cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea. Os resultados desse trabalho apontaram para a necessidade de se assegurar aos profissionais médicos preparações que tenham pureza química garantida, isenção de contaminantes e elevada atividade anticoagulante específica para garantir o uso seguro da heparina não fracionada em pacientes, durante os procedimentos dependentes de circulação extracorpórea, já que nenhuma das amostras das heparinas avaliadas atenderam aos requisitos de qualidade comparados ao Lique mine[®].

Em setembro de 2008, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa divulgou o Alerta nº 02 sobre as heparinas, informando a sociedade que tem realizado, junto aos fabricantes das heparinas, uma revisão sistemática desses biomedicamentos principalmente no que se refere ao controle de qualidade desses produtos e a coleta de amostras para análise fiscal, além disso, recomendou aos profissionais de saúde o monitoramento desses pacientes em uso de heparina solicitando que as suspeitas de eventos adversos relacionados ao uso das heparina fossem notificadas no sistema Notivisa, no site da Anvisa (BRASIL, 2008).

⁷ Esta substância apresenta estrutura química semelhante à heparina e ao sulfato de dextrana possuindo densidade de carga negativa com potencial para ativação do Fator XII. "In vivo" o sulfato de condroitina hipersulfatado e o sulfato de dextran ativam o Fator XII no plasma, resultando em ativação do sistema complemento e da pré-caliceína, com geração de bradicininas importantes na gênese do choque hemodinâmico.

Em nível global, a monografia da heparina foi revisada pela Farmacopeia Americana (*United States Pharmacopoeia* - USP) e pela Organização Mundial da Saúde – OMS (JUNQUEIRA et al., 2011), e nacionalmente com a publicação da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB 5.), que disponibilizou a monografia da heparina sódica revisada e harmonizada com as demais. Houve a introdução de testes de controle de qualidade e alteração da especificação da potência do princípio ativo da heparina, aumentando para “não menos de 180 UI por mg , em relação à substância dessecada” (FB 5., 2010), entre outros, visando garantir a qualidade e segurança do princípio ativo⁸ e do produto biológico terminado⁹ (BRASIL, 2010). Além disso, a unidade de potência da heparina utilizada na USP foi harmonizada com a Unidade Internacional (UI) utilizada pela OMS (JUNQUEIRA et al., 2011).

A primeira hipótese levantada para explicar o aumento dos eventos adversos no Brasil foi a contaminação das heparinas comercializadas com o sulfato de condroitina, entretanto os sintomas clínicos eram claramente distintos dos ocorridos com a heparina contaminada. Além disso, foram realizados com as heparinas comercializadas no Brasil, as análises de Ressonância Magnética Nuclear, teste específico para detectar contaminantes na heparina, e os resultados excluíram esta contaminação. No entanto, foram observadas que muitas das heparinas disponíveis no mercado brasileiro, após a retirada do Liquemine[®], eram originadas de mucosa intestinal bovina. (AQUINO et al., 2010).

Desta forma, o estudo de Aquino et al. (2010) comparou as heparinas de origem bovina e porcina, e os resultados indicaram que estes dois tipos de heparinas diferem marcadamente na sua composição dissacarídeo preponderante e que diferem significativamente nos seus efeitos sobre a coagulação, trombose e hemorragia. Sendo assim, o referido estudo sugere que essas duas heparinas não são medicamentos equivalentes.

A heparina bovina também difere em sua afinidade pela protamina, substância utilizada na inibição do efeito anticoagulante do fármaco. Todas essas questões podem evidenciar a ausência de intercambialidade de doses entre as heparinas de origem bovina e porcina, reforçando a necessidade de monitoramento

⁸ Consultar Glossário, p.63

⁹ Consultar Glossário, p.63

do tratamento. A origem biológica da HNF pode, então, afetar aspectos de eficácia e segurança do tratamento com o fármaco. (JUNQUEIRA et al., 2011).

Diante do exposto, é de extrema importância conhecer a incidência e a gravidade dos eventos adversos provenientes de dados nacionais haja vista que as informações das reações adversas obtidas de outras populações podem não representar a realidade brasileira.

1.4 A FARMACOVIGILÂNCIA

1.4.1 Breve Histórico

Como consequência da epidemia de focomelia em recém-nascidos causada pela talidomida na Europa a partir de 1960, vários países empreenderam uma vigilância, ainda que incipiente, dos medicamentos. Em 1968, a OMS, no contexto do Programa Internacional para a Monitorização de Medicamentos, propôs a criação de um centro internacional de farmacovigilância, atualmente situado em Uppsala, Suécia (Centro de Monitoramento de Uppsala – UMC). Atualmente, 86 Países-Membros ativos participam do Programa (OPAS, 2011).

A OMS considera, como ponto vital, para o desenvolvimento de um Sistema de Farmacovigilância, que este deva ser apoiado por um organismo regulador efetivo no país, e que esse organismo tenha o desejo e o potencial para responder aos sinais¹⁰ de segurança que emanam dos diversos centros colaboradores, adotando medidas reguladoras apropriadas (OPAS, 2005).

Em 1999, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa foi criada pela Lei nº 9.782, possuindo entre outras atribuições, àquelas relativas ao registro de medicamentos, bem como o seu cancelamento e a retirada do mercado, de produtos que venham a se mostrar inadequados ao uso pela população. Dois anos depois, em 2001, foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos – CNMM, sediado pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Anvisa, mesmo ano em que o Brasil foi admitido como o 62º País – Membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS. (BRASIL, 2009).

¹⁰ Consultar Glossário, p.63

Muitas ações regulatórias foram adotadas pela GFARM ao longo dos anos a partir de notificações enviadas por profissionais de saúde e usuários de medicamentos. Também há o recebimento de notificações dos Hospitais da Rede Sentinela¹¹, dos entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS e dos detentores de registro de medicamentos. Adiante, alguns exemplos de medicamentos retirados do mercado pela Anvisa com a participação da GFARM seguidos dos respectivos motivos: em 2000, a fenilpropanolamina devido ao risco de graves efeitos colaterais, principalmente derrame cerebral; em 2002, a fenolftaleína devido ao risco de câncer; em 2003, o tiratricol devido ao risco de infarto do miocárdio e derrame cerebral; em 2004, o rofecoxibe devido ao risco de eventos cardiovasculares graves; em 2008, o lumiracoxibe devido ao risco de problemas hepáticos; em 2009, o efalizumabe devido ao risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva; em 2010, a rosiglitazona devido ao risco de eventos cardiovasculares graves; e em 2011, a anfepramona, o femproporex e o mazindol, foram retirados devido aos riscos à saúde e ausência de comprovação científica de eficácia (ANVISA, 2012).

Sendo assim, o objetivo mais importante da farmacovigilância é identificar os eventos adversos relacionados aos medicamentos. A observação clínica e a notificação de suspeitas de reações adversas costumam ser os métodos mais rápidos e eficazes para a geração de alertas (ou sinais) ou hipóteses de causalidade, e também para auxiliar o delineamento de estudos específicos de farmacovigilância ativa que permitirão conhecer o perfil de segurança¹² dos medicamentos, seja quando utilizados pela população geral ou por subpopulações específicas (OPAS, 2011).

¹¹ Rede de hospitais de ensino e/ou alta complexidade que atuam como observatório ativo do desempenho e segurança de tecnologias de saúde.

¹² A monitorização cuidadosa da segurança não está limitada aos novos medicamentos ou aos avanços terapêuticos significativos. Ela tem papel importante a desempenhar na introdução de medicamentos genéricos e na revisão do perfil de segurança de medicamentos mais antigos já disponíveis no mercado farmacêutico. (SOUZA, Nair; IVAMA, Adriana, RACINE)

1.4.2 O Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária e a Avaliação do Formulário de Notificação pela Agência Reguladora.

O Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa) é um sistema informatizado na plataforma *web*, previsto na Portaria do Ministério da Saúde nº 1.660/2009, conforme o “[...] Art. 3º O sistema pelo qual serão registradas as notificações será aquele disponibilizado pela ANVISA.”.

Desta forma, o Notivisa recebe as notificações de eventos adversos (EA), e queixas técnicas¹³ (QT) relacionadas aos seguintes produtos sob vigilância sanitária: Medicamentos; Vacinas e Imunoglobulinas; Artigos Médico-Hospitalares; Equipamentos Médico-Hospitalares; Produtos para Diagnóstico de uso *In Vitro*; Uso de Sangue ou Componentes; Cosméticos, Produtos de Higiene Pessoal ou Perfume; Saneantes; e Agrotóxicos.

No cenário atual e conhecido de subnotificação, o Notivisa configura-se, em âmbito nacional, como um dos principais instrumentos para o monitoramento de medicamentos (BRASIL, 2012).

Cabe esclarecer, que a notificação é o ato de informar a ocorrência de evento adverso a medicamento para os detentores de registro, autoridades sanitárias ou outras organizações (BRASIL, 2010).

Para o entendimento do termo Evento Adverso consideramos neste trabalho a seguinte definição:

Qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento.

Considera-se evento adverso:

- i. Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos;
- ii. Eventos Adversos por desvio de qualidade de medicamentos;
- iii. Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- iv. Interações Medicamentosa;
- v. Inefetividade Terapêutica, total ou parcial;
- vi. Intoxicações relacionadas a medicamentos;
- vii. Uso abusivo de medicamentos;
- viii. Erros de medicação, potenciais e reais. (BRASIL, 2010).

¹³ Consultar Glossário, p.63

Toda notificação é inserida no Notivisa, cabendo à Gerência de Farmacovigilância (GFARM), em ação conjunta ou não com outros entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), a avaliação das notificações de eventos adversos a medicamentos. Essas notificações recebidas são mantidas sob sigilo e podem fornecer novas informações sobre o uso e a segurança dos medicamentos comercializados no País, além de subsidiar a Anvisa e o SNVS na tomada de decisões regulatórias.(ANVISA,2012).

1.5 A JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Um dos principais focos da farmacovigilância, seja qual for a esfera de atuação, é identificar precocemente sinais de risco à saúde pública, sugeridos por eventos adversos. Além disso, um sinal de segurança pode ser confirmado, fortalecido, minimizado ou descartado pela combinação de dados e experiências sobre o uso dos medicamentos em nível nacional, podendo ainda ser melhor qualificado, se possível, com as experiências relatadas em vários países. (ANVISA, 2008)

Diante de todo o exposto, o objetivo dessa pesquisa é conhecer a frequência de surgimento dos eventos adversos, sua gravidade e identificar fatores que predis põem esses eventos, decorrentes das suspeitas da administração das heparinas não fracionadas, disponíveis no Brasil, no período de 2008 a 2011, a fim de reconhecer e/ou ampliar algum sinal de segurança, que poderá ser detectado com as análises das notificações de eventos adversos.

Para tanto, serão analisados os eventos oriundos dos procedimentos que usam a circulação extracorpórea, e os demais procedimentos sem o uso desse sistema, associando as frequências dos eventos adversos com o tipo de heparina administrada, se de origem bovina ou Porcina.

2 OBJETIVO

2.1 GERAL

Descrever e analisar os eventos adversos decorrentes do uso das heparinas não fracionadas (HNF) utilizadas em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC), e em outros procedimentos sem o uso do CEC, nos anos de 2008 a 2011, no Brasil.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever a frequência de ocorrência de notificação por ano; e caracterizar o perfil dos pacientes e dos notificadores;
- Analisar a associação das seguintes variáveis: uso do CEC e sexo; origem da matéria-prima da heparina e sexo; e uso do CEC e origem da matéria-prima da heparina.
- Verificar a frequência das suspeitas de notificações de eventos adversos das heparinas, fabricadas com matéria-prima de origem porcina e bovina , em procedimentos de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e nos demais procedimentos sem o uso de CEC;
- Verificar a gravidade dos eventos adversos notificados, com e sem o uso de circulação extracorpórea;
- Descrever a avaliação realizada pela Anvisa das notificações de suspeitas de eventos adversos devido ao uso das heparinas.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo é uma pesquisa documental indireta do tipo descritiva, observacional, transversal (BARROS, 2007), retrospectiva com abordagem metodológica quali-quantitativa.

3.2 DA COLETA DOS DADOS

A unidade de análise do estudo é o Formulário de Notificação de Eventos Adversos à Medicamento, preenchido por Profissional da Saúde, decorrentes da administração da heparina não-fracionada em pacientes, no período de 2008 a 2011, no Brasil.

A coleta dos formulários de notificações foi realizada no Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária – Notivisa. Partiu-se do campo "Gerenciar notificações", usando os seguintes filtros: data inicial (01/01/2008); data final (31/12/2011); produto motivo da notificação (medicamento); tipo (evento adverso); nome comercial do produto (heparina); situação (enviada/em análise/concluída/em investigação/em agrupamento).

De posse dos formulários todas as informações contidas no mesmo foram lançadas em uma planilha do *Excel* do Microsoft Office 2010 para análise posterior.

3.3 DO ACESSO AO SISTEMA NOTIVISA

Conforme o Memorando nº 127/2011/GFARM, o Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância sanitária – NUVIG, autorizou o acesso ao sistema Notivisa para a realização de pesquisa e elaboração da dissertação de mestrado da servidora Maryangela Rezende M. Santos Mota (Anexo 1).

3.4 QUANTO À CONFIDENCIALIDADE E AO SIGILO DAS INFORMAÇÕES

As identidades dos pacientes foram mantidas em sigilo, resguardadas pelo anonimato dos mesmos. Cada paciente foi identificado com 6 dígitos XWZY-OO, onde os quatro primeiros correspondem aos números finais da notificação gerada no Notivisa, seguida dos dois números que correspondem ao ano da notificação. Exemplo: Notificação do Notivisa: 2008.05.000322. O paciente será identificado por: 0322-08.

As empresas farmacêuticas detentoras dos registros dos medicamentos de cada heparina notificada não foram citadas neste estudo. As heparinas notificadas foram identificadas por letras do alfabeto, por exemplo: heparina A, heparina B, heparina C, heparina D, e assim por diante. Nos casos em que não constavam nos formulários de notificações a informação da marca da heparina administrada ou da empresa detentora do registro, a heparina foi identificada como heparina X.

3.5 CONSULTA AO PROCESSO DE REGISTRO DAS HEPARINAS

As informações sobre as heparinas notificadas referentes à origem da matéria-prima, porcina ou bovina, local de fabricação da matéria-prima, local de fabricação do medicamento, último texto de bula aprovado, data de concessão do registro e o status do registro sanitário no Brasil foram consultadas no Datavisa, que é o Sistema eletrônico da Anvisa, através do qual é possível rastrear e verificar toda a história de um produto, desde o seu registro, incluindo todas as alterações ou inclusões pós-registro solicitadas pelas empresas, e nos respectivos dossiês de registros das heparinas A, B,C,D,E,F,G e O.

3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS FORMULÁRIOS DE NOTIFICAÇÃO

O critério de inclusão adotado foi o formulário de notificação que constava a heparina como único medicamento suspeito para gerar o relato do evento ou dos eventos adversos notificados. Desta forma, foram excluídos os formulários que apresentaram uma das seguintes situações:

- a) Mais de um medicamento suspeito para gerar o evento ou os eventos adversos notificados;
- b) O medicamento suspeito descrito no evento não era a heparina e havia mais de um medicamento suspeito, a fim de reduzir o viés de confundimento relacionado a outros medicamentos suspeitos;
- c) A notificação não apresentou dados do paciente evidenciando que não houve administração no paciente;
- d) A heparina suspeita era o Liquevine, medicamento habitualmente utilizado em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea - CEC, que deixou de ser comercializado no País;
- e) O formulário de notificação não tinha a avaliação realizada pela Anvisa;
- f) A heparina não era o medicamento suspeito (inibidores da agregação plaquetária, excluindo heparinas).

3.7 IDENTIFICAÇÃO DOS CASOS DE CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

A partir da leitura da descrição do evento do formulário de notificação foram identificadas as situações nas quais o procedimento cirúrgico utilizou o sistema de circulação extracorpórea - CEC. Todas as notificações que não constavam na descrição do evento o uso do CEC, porém o procedimento cirúrgico relatado sabidamente usava o CEC, foram consideradas na contagem dos casos. Houve consulta a dois servidores da Anvisa de formação médica para confirmarem o uso do CEC nos relatos dos formulários de notificação.

3.8 OS EVENTOS ADVERSOS E SUA PADRONIZAÇÃO

Na Farmacovigilância nenhum fármaco é causa suficiente de uma reação adversa¹⁴ ou evento adverso. Para este trabalho a definição de Evento Adverso é “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode surgir durante o tratamento com um medicamento, mas que não tem, necessariamente, relação

¹⁴ Consultar Glossário, p.63

causal com esse tratamento”. As informações obtidas do Notivisa são suspeitas do uso da heparina em gerar um determinado evento adverso.

A fim de padronizar os eventos identificados pelos notificadores foi gerada na planilha de tratamento dos dados uma coluna denominada Eventos Padronizados. Algumas informações foram acrescentadas ou alteradas após análise das descrições dos respectivos eventos. Cabe informar:

3.8.1 Com Uso de Circulação Extracorpórea (CEC)

- a) Os eventos descritos pelos notificadores que permaneceram os mesmos foram: Discrasia sanguínea, Hemorragia pós-operatória, Tempo de sangramento aumentado, Vasodilatação, Instabilidade hemodinâmica (heparina X);
- b) Agitação psicomotora + acidente vascular cerebral ficou padronizado como Acidente vascular cerebral isquêmico;
- c) Hipotensão agravada foi padronizada como Hipotensão;
- d) Inefetividade de medicamento e o Tempo de coagulação diminuído foram padronizados como Inefetividade;
- e) Nos casos 1543-10 e 1564-10: Após análise da descrição do evento foi padronizado como Inefetividade + Hemorragia pós-operatória. O notificador considerou o evento como “Sangramento no local da aplicação”.

3.8.2 Sem o Uso de Circulação Extracorpórea (CEC)

- a) Os eventos descritos pelos notificadores que permaneceram os mesmos foram: Angioedema; Hematúria; Tempo de sangramento aumentado; Hipercalemia, Sangramento no local da aplicação, Prurido+Eritema, tromboembolismo, Trombose, Trombose + necrose, Vasodilatação.
- b) Embolismo pulmonar agudo foi padronizado como Embolismo pulmonar;
- c) Erupção eritematosa e Eritema foram padronizados como Eritema;

- d) Flebite + hiperemia será considerada Flebite, pois o conceito de Flebite está associado a presença de um processo inflamatório na parede da veia, em geral associado a dor, eritema, endurecimento do vaso ou presença de cordão fibroso.
- e) Hematoma, Hematoma subcutâneo e Hematoma no local da injeção, foram padronizados de Hematoma;
- f) Hemorragia NE, Acidente vascular cerebral hemorrágico, Hemorragia gástrica e Hemorragia Cerebral foram padronizados como Hemorragia.
- g) Hipotensão+náuseas+vômitos+tremor e Hipotensão + sudorese excessiva + tremor de frio, foram padronizados como Hipotensão.
- h) Inefetividade de medicamento, Inefetividade de medicamento inesperada, Inefetividade, Tempo de coagulação diminuído e Atraso na coagulação, foram padronizados como Inefetividade;
- i) Tempo de coagulação diminuído + Hemorragia do trato gastrointestinal NE + Contagem de plaquetas diminuídas e Tempo de coagulação diminuído + hemorragia do trato gastrointestinal NE + Contagem de plaquetas diminuídas foram padronizados como Inefetividade + Hemorragia;
- j) Instabilidade Hemodinâmica + Sangramento no local da aplicação; foi padronizado como Instabilidade Hemodinâmica + Sangramento;
- k) Contagem de plaquetas diminuída e trombocitopenia foram padronizados como Trombocitopenia;

3.9 PADRONIZAÇÃO DA VARIÁVEL “GRAVIDADE DOS EVENTOS ADVERSOS”

Os critérios para classificar a gravidade dos eventos adversos foram as seguintes:

- I. Óbito;
- II. Ameaça a vida¹⁵;

¹⁵ Há risco de morte no momento do evento.

- III. Motivou ou prolongou a hospitalização¹⁶;
- IV. Incapacidade persistente ou significativa¹⁷;
- V. Efeitos clinicamente importantes¹⁸;
- VI. Reação não grave¹⁹.

Assim, do item I a V, os eventos foram considerados graves. Para a gravidade dos eventos relatados, na qual houve a seleção de mais de um desses critérios, foi mantido a de maior gravidade.

Todos os casos em que o notificador associou a gravidade “Ameaça a vida” com as demais gravidades “Motivou ou prologou a hospitalização”; “Efeitos clinicamente importantes” foram padronizados como “Ameaça a vida”.

Todas as associações com “Óbito” foram padronizadas “Óbito”.

3.10 ANÁLISE DOS DADOS

Após a coleta dos dados no sistema Notivisa, foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2010[®] para a organização e tabulação dos dados, relacionamento das informações obtidas do sistema Datavisa e das informações consultadas nos processos de registro de cada heparina, e a formatação dos resultados em tabelas e figuras.

As análises estatísticas foram realizadas usando o *Excell* 2010 e o *OpenEpi* versão 2.3.1. (atualizada em 2011), um programa de domínio público. Para conhecer a associação entre as variáveis, “origem da matéria prima da heparina”, “uso de CEC” e o “sexo”, recorreremos ao teste do Qui-quadrado da independência. Para o cálculo do intervalo de confiança da Razão de Prevalência e o *Odds ratio* foi utilizado o programa *OpenEpi*. O nível de significância adotado para as análises foi de 5% com intervalo de confiança (IC) de 95%.

¹⁶ Hospitalização é um atendimento hospitalar com necessidade de internação. Também inclui um prolongamento da internação devido a um evento adverso.

¹⁷ É uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal.

¹⁸ É qualquer evento decorrente do uso de medicamento que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco á vida, incapacidade significativa ou hospitalização. Julgamento médico e científico deve ser exercido nestes casos.

¹⁹ Quando a gravidade do evento não é nenhuma das anteriores citadas (I a V).

3.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo proposto trata-se de uma análise documental dos formulários de notificação de eventos adversos, preenchidos por profissional de saúde, no banco de dados Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - Notivisa. Os dados foram coletados a partir de 150 formulários. Dessa forma, não se aplica a apresentação do Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE).

Contudo, entendemos que mesmo se tratando de dados secundários a pesquisa envolveu seres humanos de maneira indireta, e por isso o Projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil, uma base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/Conep. O número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE é 02657912.9.0000.5231 e teve sua aprovação de acordo com o Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Londrina - UEL/ Hospital Regional do Norte do Paraná, em 20 de junho de 2012. (conforme Anexo 2).

3.12 LIMITAÇÕES DA PESQUISA

Algumas limitações podem ser pontuadas:

- O início do funcionamento do Notivisa no ano de 2008, o que impossibilita a coleta de dados de períodos anteriores;
- A qualidade do preenchimento dos formulários de notificações;
- A subnotificação das suspeitas de eventos adversos devido à administração das heparinas;

A subnotificação é um fenômeno comum em todos os países, podendo retardar a identificação de sinais e causar a subestimação do tamanho de um problema. Porém, na identificação de sinais, não só a quantidade é importante, mas também a relevância das notificações de casos e a qualidade dos dados. Corrigir a subnotificação, porém, é difícil porque sua extensão é desconhecida e muito variável (OPAS, 2005).

4 RESULTADOS

Foram coletados 150 formulários de notificação no sistema Notivisa, no período de 2008 a 2011. Após análise, foram excluídos 31, de acordo com os motivos descritos no APÊNDICE A. Sendo assim, 119 notificações foram o objeto desse estudo.

4.1 AS HEPARINAS NOTIFICADAS

Dos 119 formulários de notificação identificamos 06 marcas de heparinas que estavam sendo comercializadas, sendo 03 de origem bovina (heparinas A; C; e E) e 03 de origem porcina (heparinas B; D; e F). Em consulta ao processo de registro das referidas heparinas, obtivemos a informação sobre o tecido do animal em que foram extraídos os insumos para a produção das respectivas heparinas: para 02 heparinas bovinas, foram extraídas de mucosa intestinal, e para 01 heparina porcina, foi extraída de mucosa intestinal. Esta informação não foi localizada nos demais processos.

Todas as heparinas eram fabricadas no Brasil. Os fabricantes dos insumos das heparinas bovina eram todos nacionais e os das heparinas porcina eram 02 oriundos da china e 01 do Brasil. Em consulta a base de dados do sistema Datavisa, verificamos que apenas 03 marcas das heparinas mencionadas permaneciam com o registro vigente, no momento da consulta realizada.

Do total das notificações de eventos adversos, devido a suspeita do uso da heparina, 61 eram de heparina de origem bovina, 49 de heparina de origem porcina, e em 09 formulários não havia a informação sobre a marca ou o detentor do registro das heparinas, impossibilitando identificar a origem das mesmas, denominadas neste estudo de Heparinas X.

Dados de comercialização das referidas heparinas conforme o APÊNDICE B.

4.2 AS NOTIFICAÇÕES COM O USO DO SISTEMA DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA-CEC E SEM O SEU USO.

Do total das notificações, 26,89% (32) utilizaram o sistema CEC em procedimentos cirúrgicos do sistema cardiovascular, sendo 22 heparinas de origem bovina e 09 de origem porcina; todavia, 73,11% (87) não utilizaram o sistema CEC nos demais usos, sendo 39 heparinas de origem bovina e 40 de origem porcina.

Dos 09 formulários sem a informação da origem da matéria-prima da heparina, 08 desses não utilizaram o CEC e 01 usou CEC. Em 77,78% a gravidade dos eventos adversos foi classificada como “Efeitos Clinicamente Importantes”, e em 22,28% como “Reações não-Graves” (APÊNDICE C). As heparinas X foram excluídas quando do uso da variável origem da matéria-prima.

4.3 DESCRIÇÃO DOS PACIENTES: QUANTO À RAÇA/COR, FAIXA ETÁRIAS E SEXO.

Dos 119 formulários de notificação, o percentual de campos não informados/ ignorados da variável raça/cor foi de 36,97% (44). Predominaram os pacientes de cor branca com 36,97% (44), seguidos da cor amarela com 11,76% (14); da cor parda com 9,24% (11); da cor preta com 3,36% (4) e da raça indígena com 1,68% (2).

Os pacientes foram agrupados em faixa etárias nas quais 56,30% (67) pertenciam à faixa dos Adultos [de 19 a 64 anos]; seguida dos Idosos [acima de 65 anos] com 28,57% (34); Infantil [de 31 dias a 5 dias] com 6,72% (8); Criança [de 6 a 12 anos] com 3,36% (4); Adolescente [de 13 a 18 anos] com 3,36% (4); e do Neonatal [até 30 dias] com 0,84% (1). Houve 01 formulário com esta informação ignorada.

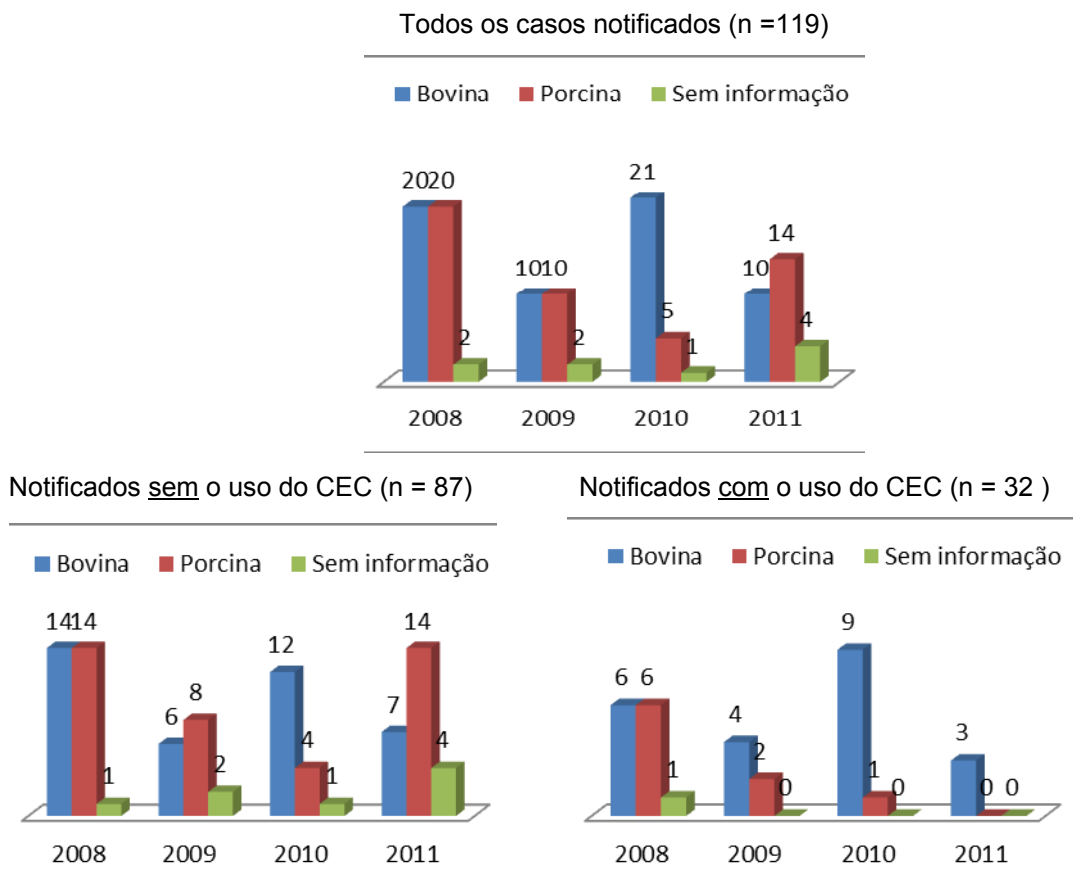
Do total das notificações, o sexo feminino representou 52,94% (63) e o sexo masculino 45,38% (54). Dois formulários não apresentaram esta informação.

4.4 DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DAS NOTIFICAÇÕES DOS EVENTOS ADVERSOS POR ANO

No ano de 2008, houve 42 notificações de eventos adversos, recebidas pelo Notivisa, cujo medicamento suspeito era apenas a heparina, com a

seguinte distribuição: 22 no ano de 2009, 27 no ano de 2010, e 28 no ano de 2011. Para verificar a frequência de distribuição das notificações de acordo com a matéria-prima da heparina e o uso ou não do sistema de circulação extracorpórea consultar o Gráfico 1. As marcas das heparinas notificadas nos anos de 2008 a 2011, que usaram ou não o sistema de circulação extracorpórea (CEC), vide os APÊNDICES D e E.

Gráfico 1 –Frequência de distribuição dos eventos adversos de acordo com a matéria-prima da heparina e o uso ou não do sistema de circulação extracorpórea, no período de 2008 a 2011.



Fonte: Autora.

4.5 ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS AO AUMENTO DA NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS DEVIDO AO USO DA HEPARINA

Os resultados obtidos para testar a independência entre as seguintes variáveis, origem da matéria-prima da heparina e sexo ($p = 0,3583$); Uso de CEC e sexo ($p = 0,0896$); e origem da matéria-prima da heparina e Uso de CEC ($p = 0,0201$), sugerem que não há associação entre as respectivas variáveis

analisadas em relação ao sexo, ou seja, que estas são independentes (Tabela 1); todavia, para as variáveis origem da matéria-prima da heparina e Uso de CEC, os resultados sugerem que há associação entre essas, ou seja, com um nível de significância de 5%, existe evidência que nos permite inferir que as variáveis em causa são dependentes (Tabela 2).

Tabela 1 – Associação entre o Sexo e as variáveis Origem da Matéria-prima da Heparina e o Uso do Sistema de Circulação Extracorpórea - CEC com o aumento dos eventos adversos devido ao uso da Heparina, Brasil, 2008-2011.

Variáveis	Sexo						Valor p
	Total		Feminino		Masculino		
	n	%	n	%	n	%	
Origem da matéria prima da heparina							
Bovina	61	56,48	32	52,46	29	47,54	0,3583
Porcina	47	43,52	23	48,94	24	51,06	
Sistema de Circulação Extracorpórea							
SIM	32	27,35	14	43,75	18	56,25	0,0896
NÃO	85	72,65	49	57,65	36	42,35	

Fonte: Autora.

Tabela 2 – Associação entre o Uso do Sistema de Circulação Extracorpórea - CEC e a Origem da Matéria-prima da Heparina com o aumento dos eventos adversos devido ao uso da Heparina, Brasil, 2008-2011.

Variável	Uso de Circulação Extracorpórea-CEC						Valor p
	Total		SIM		NÃO		
	n	%	n	%	n	%	
Origem da matéria prima da heparina							
Bovina	61	55,45	22	36,07	39	63,93	0,0201*
Porcina	49	44,55	9	18,37	40	81,63	

*p valor com correção de Yates=0.0331

Fonte: Autora.

Sendo assim, verificamos que o risco de gerar uma notificação de evento adverso devido à administração da heparina de origem bovina em procedimentos que usam o sistema de circulação extracorpórea- CEC é de 0,71 contra 0,29 com a heparina porcina. Já nos procedimentos sem o uso do CEC os riscos foram semelhantes para ambas as heparinas. Já a chance de gerar uma notificação de evento adverso nos procedimentos que usam o CEC com a

administração da heparina bovina é de 2,45 contra 0,41 de chance da heparina porcina, ou seja, a cada 01 notificação de evento adverso com heparina porcina e o uso de CEC, a chance de ter com a heparina bovina e o uso de CEC é de 2,45 e a cada 01 notificação com a heparina bovina e o uso CEC , a chance de ter com a heparina porcina é de 0,41. Sem o uso de CEC as chances foram semelhantes para ambas as heparinas (Tabela 3).

Tabela 3 – Medidas de ocorrência para a Notificação de Eventos Adversos no Notivisa, Brasil, 2008 a 2011.

	Origem da Heparina	COM CEC	SEM CEC
Riscos	Bovina	0.71	0.49
	Porcina	0.29	0.51
Chances	Bovina	2.45	0.96
	Porcina	0.41	1.04

Fonte: Autora.

Desta forma, podemos sugerir que a heparina bovina administrada em procedimentos que usam o sistema de circulação extracorpórea (CEC) geram mais eventos adversos aos pacientes, aumentando o número de notificações recebidas pelo Notivisa, e que o uso da heparina porcina em procedimentos que usam o CEC tem gerado menos eventos adversos, e conseqüentemente menos notificações.

O resultado da Razão de Prevalência dos eventos adversos notificados com a heparina bovina e a heparina porcina é de 1,96 (IC 95%: 0,9965 – 3,869), demonstrando uma associação positiva para a amostra estudada, ou seja , o uso da heparina bovina apresenta um risco maior de 1,96 para gerar eventos adversos notificados em relação a heparina porcina. A diferença dos Riscos, ou seja, o risco absoluto dos expostos com a heparina bovina é de 17,7% (IC 95%: 1,489 – 33,91), ou seja, a prevalência de evento adverso se incrementa nos casos expostos com a heparina bovina, desta forma o incremento é o risco (probabilidade). O *Odds Ratio* é de 2,507 (IC95% : 1,027 - 6,118) , assim o risco do uso do sistema de Circulação Extracorpórea (CEC) em gerar um evento adverso é aproximadamente 2,50 vezes maior se for usada a heparina bovina do que a heparina porcina. Em outras palavras, como a prevalência de eventos adversos decorrentes do uso do CEC com a heparina bovina (P= 0,3606) é maior do que a prevalência dos eventos

adversos decorrentes do uso do CEC com a heparina porcina ($P= 0,1837$), pode-se dizer que há associação entre a origem da matéria prima da heparina e o uso do CEC.

4.6 DESCRIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS COM O USO DO CEC

Em 70,97% (22) dos eventos adversos (EA) notificados foram administrados aos pacientes a heparina de origem bovina e em 23,03% (09) a heparina porcina, nos procedimentos que usaram o CEC (Tabela 4).

O evento de maior frequência foi Hemorragia pós-operatória em que 80% dos casos ocorreram com a administração da heparina bovina e 20% com a heparina porcina. O segundo evento de maior ocorrência foi o tempo de sangramento aumentado dos quais 50% dos casos ocorreram com ambas as heparinas.

O terceiro evento de maior frequência foi a vasodilatação com 100% dos casos devido a administração da heparina bovina, sendo todas a Heparina E. Na descrição do evento adverso das 05 notificações (2542-10; 2531-10; 2525-10; 2521-10 e 2510-10) há o relato de mais de um evento, e em todas elas o evento inefetividade é bem descrito, porém, o notificador considerou apenas o evento adverso vasodilatação (APÊNDICE F).

Tabela 4 – Os Eventos Adversos com o uso do CEC, Brasil, 2008 a 2011.

Eventos Adversos	Heparina		Total	(%)
	Bovina	Porcina		
Hemorragia pós-operatória	8	2	10	32,26
Tempo de sangramento aumentado	4	4	8	25,81
Vasodilatação	5		5	16,13
Inefetividade	2	1	3	9,68
Inefetividade + Hemorragia pós-operatória	2		2	6,45
Acidente vascular cerebral isquêmico		1	1	3,23
Hipotensão	1		1	3,23
Discrasia sanguínea		1	1	3,23
Total Geral	22	9	31	

Fonte: Autora.

Considerando a soma dos eventos associados (inefetividade e hemorragia pós-operatória) nos respectivos casos isolados, teremos um total de 12 casos com hemorragia pós-hemorrágica e 5 casos de inefetividade. Sendo assim, o evento Inefetividade passa a ter a mesma frequência que o evento vasodilatação, e a heparina bovina representaria 80% (4) dos casos de inefetividade. A heparina bovina para o evento Hemorragia pós-operatória representaria 83,33 % (10) e a heparina porcina 16,67% (2).

Os EAs foram classificados segundo sua Gravidade pelos notificadores como 35, 48% Efeitos clinicamente importantes; 25,81 % Óbito; 19,35% Ameaça a vida; 16,13% Motivou ou prolongou a hospitalização e 3,23% Incapacidade persistente ou significativa. Não houve nenhuma notificação de evento adverso de gravidade considerada Reação não grave. (Tabela 5).

Dos pacientes que foram a óbito 62,5 % receberam heparina de origem bovina e 37,5% de origem porcina.

Tabela 5 – Gravidade dos Eventos Adversos com o uso do CEC, Brasil, 2008 a 2011.

Gravidade dos Eventos	Heparina		Total
	Bovina	Porcina	
Efeitos clinicamente importantes	10	1	11
Hipotensão	1		1
Inefetividade	1	1	2
Vasodilatação	5		5
Hemorragia pós-operatória	1		1
Tempo de sangramento aumentado	2		2
Óbito	5	3	8
Hemorragia pós-operatória	3	1	4
Tempo de sangramento aumentado	2	2	4
Ameaça a vida	3	3	6
Discrasia sanguínea		1	1
Hemorragia pós-operatória	3		3
Tempo de sangramento aumentado		2	2
Motivou ou prolongou a hospitalização	3	2	5
Hemorragia pós-operatória	1	1	2
Inefetividade + Hemorragia pós-operatória	2		2
Acidente vascular cerebral isquêmico		1	1
Incapacidade persistente ou significativa	1		1
Inefetividade	1		1
Total Geral	22	9	31

Fonte: Autora.

4.7 DESCRIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS SEM O USO DO CEC

Os eventos adversos sem o uso do CEC, de acordo com a frequência, estão listados na Tabela 6. A heparina de origem bovina foi administrada aos pacientes em 49,37% (39) dos EAs notificados e em 50,63% (40) a heparina porcina, nos procedimentos que não usaram o CEC.

Tabela 6 – Os Eventos Adversos sem o uso do CEC, Brasil, 2008 a 2011.

Eventos Adversos	Heparina		Total	(%)
	Bovina	Porcina		
Inefetividade	22	19	41	51,90
Trombocitopenia	6	2	8	10,13
Tempo de sangramento aumentado	2	4	6	7,59
Hemorragia	1	3	4	5,06
Hematoma	2	1	3	3,80
Sangramento no local da aplicação		2	2	2,53
Eritema	2		2	2,53
Hipotensão		2	2	2,53
Inefetividade + Hemorragia		2	2	2,53
Instabilidade Hemodinâmica+Sangramento	1		1	1,27
Vasodilatação	1		1	1,27
Embolismo pulmonar	1		1	1,27
Eritema+Prurido +dor no corpo	1		1	1,27
Angioedema		1	1	1,27
Hematúria		1	1	1,27
Trombose		1	1	1,27
Tromboembolismo		1	1	1,27
Trombose + necrose		1	1	1,27
Total Geral	39	40	79	

Fonte: Autora.

O evento de maior frequência foi a Inefetividade, sendo distribuído por ano e o tipo de heparina conforme Tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição do evento inefetividade e o tipo de heparina sem CEC, Brasil, 2008 a 2011.

Inefetividade/ano	Heparina		Total
	Bovina	Porcina	
2008	9	7	16
2009	3	2	5
2010	4	1	5
2011	6	9	15
Total Geral	22	19	41

Fonte: Autora.

Do total das 41 notificações com o evento adverso Inefetividade, 65,85% foram consideradas Reações Graves, destacando os “Efeitos clinicamente importantes” com 36,59% (15) e a “Ameaça a vida” com 17,07% (7). Os eventos que Motivaram ou prolongaram a hospitalização e que geraram Incapacidade persistente ou significante representaram juntos 9,76% (4) e 2,44% (1) foi a óbito. As “Reações não Graves” representaram 34,15% das notificações.

Na descrição do evento de 02 notificações foram relatadas que a inefetividade das heparinas impossibilitaram que os pacientes atingissem valores de tempo de coagulação ativada (TCA²⁰) seguros para entrarem em CEC, obrigando a equipe médica a mudar o plano cirúrgico, foram eles: os pacientes 1570-10 e 1616-10 (APÊNDICE G).

O segundo evento de maior frequência foi a trombocitopenia representando 10,13 %, desses 75% dos casos ocorreram com a administração da heparina bovina e 25% com a heparina porcina. Os notificadores classificaram a gravidade da trombocitopenia como Reações Graves em 100% dos casos, destacando-se os Efeitos clinicamente importantes com 50% dos casos, seguidos da Ameaça a vida com 37,5%, e Motivou ou prolongou a hospitalização com 12,5%. Este evento ocorreu em Adultos e Idosos (Tabela 8), sendo a maioria (75%) do sexo masculino.

²⁰ TCA é um teste de coagulação utilizado para monitorar o efeito anticoagulante da heparina na circulação sistêmica, durante a CEC. A anticoagulação considerada eficaz, corresponde ao tempo de coagulação, 4 ou 5 vezes superior ao valor basal. (SOUZA;ELIAS,2006,p.238).

Tabela 8 – Trombocitopenia: Gravidade, faixa etária e o tipo de heparina sem CEC, Brasil, 2008 a 2011.

Gravidade da Trombocitopenia	Heparina		Total
	Bovina	Porcina	
Efeitos clinicamente importantes	3	1	4
Adulto (de 19 a 64 anos)	1	1	
Idoso (acima de 65 anos)	2		
Ameaça a vida	2	1	3
Adulto (de 19 a 64 anos)	1	1	
Idoso (acima de 65 anos)	1		
Motivou ou prolongou a hospitalização	1		1
Idoso (acima de 65 anos)	1		
Total Geral	6	2	8

Fonte: Autora.

Os eventos adversos sem o uso de CEC foram classificados segundo sua Gravidade pelos notificadores como 43,04% Efeitos clinicamente importantes; 21,52 % Reações não Graves; 18,99% Ameaça a vida; 7,59% Motivou ou prolongou a hospitalização; 6,33% foram casos de óbitos e 2,53% Incapacidade persistente ou significativa (Tabela 9).

Tabela 9 – Gravidade dos eventos sem CEC, Brasil, 2008 a 2011.

Gravidade	Heparina		Total
	Bovina	Porcina	
Efeitos clinicamente importantes	13	21	34
Reação não grave	15	2	17
Ameaça a vida	8	7	15
Motivou ou prolongou a hospitalização	2	4	6
Óbito	1	4	5
Incapacidade persistente ou significativa		2	2
Total Geral	39	40	79

Fonte: Autora.

4.8 MEDICAMENTOS UTILIZADOS

Dos 119 formulários de notificação, apenas 32,77% (39) informavam os medicamentos de uso concomitantes (APÊNDICE H), tendo ocorrido uma notificação de suspeita de evento adverso classificada como Interação Medicamentosa, referente ao paciente 1481-08 (APÊNDICE G). Dentre os medicamentos de uso concomitante havia o ácido acetilsalicílico, o Abcoximabe e o

Clopidogrel, medicamentos esses que interagem com a heparina aumentando o risco de hemorragia²¹.

4.9 DESCRIÇÃO DA AVALIAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES REALIZADA PELA ÁREA TÉCNICA COMPETENTE DA ANVISA.

Conforme o critério de inclusão dos formulários de notificação, a heparina era o único medicamento suspeito de gerar o(s) evento(s) adverso(s). Os formulários foram avaliados pela área técnica competente da Anvisa e os eventos foram classificados conforme a Tabela 10. As suspeitas de Reações Adversas a Medicamento (RAM) totalizaram 94,12% (112).

Tabela 10 – Classificação da Suspeita do Evento Adverso, NOTIVISA, Brasil, 2008 a 2011.

Classificação do Evento	Total	%	Uso de CEC	
			SIM	NÃO
Suspeita de RAM	86	72,27	29	57
Suspeita de RAM por inefetividade	22	18,49	3	19
Suspeita de RAM por desvio da qualidade	4	3,36		4
Ignorado ^a	2	1,68		2
Erro de Medicação	2	1,68		2
Outros.Cite: Ineficácia	2	1,68		2
Outros. Cite: Interação Medicamentosa ^b	1	0,84		1
	119		32	87

^a História clínica incompreensível dos pacientes 0694-11 e 0735-11.

^b Medicamentos concomitantes: Ácido acetilsalicílico, Abcoximabe e Clopidogrel

Fonte: Autora.

Dos 119 formulários de notificação, 89,92% (107) foram reportáveis para o Centro Colaborador da OMS, *the Uppsala Monitoring Centre*.

A relação temporal entre o uso do medicamento e o evento adverso foi plausível em 67,23% dos casos e em 31,93% essa relação foi classificada como Ignorado, ou seja, não foi possível a conclusão devido a informações insuficientes ou ausentes nas notificações (T).

²¹ A Heparina interage com os produtos AAS, Abcoximabe e Clopidogrel, aumentando o risco de hemorragias. Efeito sinérgico: Abcoximabe é um anticoagulante que interage com heparina e AAS aumentando o risco de hemorragias. Clopidogrel é um antiagregante plaquetário que potencializa o efeito anticoagulante dos produtos Abcoximabe, Heparina e AAS. AAS potencializa o efeito da Heparina. A associação entre abcoximabe e heparina aumenta o risco de hemorragias. (P.R. VADE MÉCUM- utilizada na análise da notificação).

Tabela 11 – Relação temporal entre o uso do medicamento e o evento adverso, NOTIVISA, Brasil, 2008 a 2011.

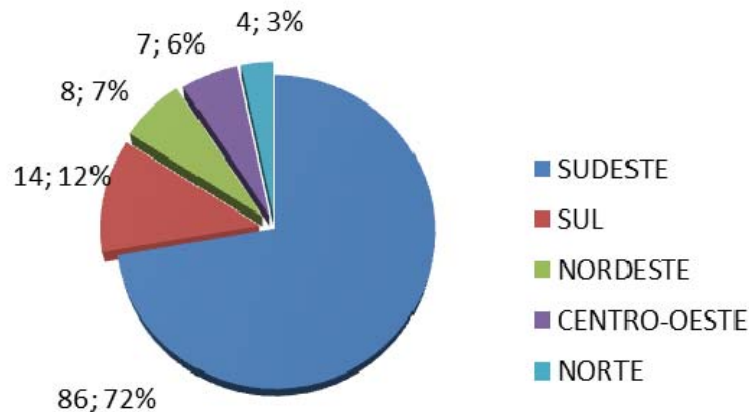
Relação temporal entre o uso do medicamento e o evento adverso:	Total	%	Uso de CEC	
			SIM	NÃO
Plausível	80	67,23	24	56
Não classificável	38	31,93	8	30
Não plausível	1	0,84		1
	119		32	87

Fonte: Autora.

4.10 CARACTERÍSTICAS DOS FORMULÁRIOS DE NOTIFICAÇÃO

Dos 119 formulários de notificação recebidos pelo Notivisa, a região sudeste teve destaque contribuindo com 72% das notificações, seguidas das regiões sul, nordeste, centro-oeste e norte, que representaram juntas 28% (Gráfico 2). A qualidade do preenchimento dos campos do formulário foi classificada como “mínimos/ obrigatórios” em 81,51% (97); “necessárias” em 17,65% (21); e apenas 0,84% (1) como “preenchimento completo”.

Gráfico 2 – Quantitativo das Notificações por regiões do Brasil, 2008 a 2011.



Fonte: Autora.

Do total das notificações, o campo sobre a categoria profissional não foi preenchido em 75,63% (90) dos formulários. Dos campos respondidos, os profissionais de saúde eram médicos (19); farmacêuticos (05); enfermeiros (04) e estagiário de farmácia (1).

Em 94.12 % (112) das notificações, a informação de contato do notificador, imprescindível para a Autoridade Sanitária solicitar esclarecimentos e maiores informações a respeito do caso relatado, não foi preenchida.

A informação sobre a evolução do paciente, relacionada ao evento adverso, não foi descrita em 87,39% (104) dos formulários. Dos campos respondidos, 8.4% (10) dos pacientes se recuperaram do evento adverso; 2.52% (3) foram a óbito; e 1.68% (2) estavam em recuperação no momento da notificação.

5 DISCUSSÃO

Observando a distribuição do quantitativo (Gráfico 1: n=119) das notificações recebidas por ano pelo Notivisa, a heparina bovina e a heparina porcina apresentaram a mesma frequência de notificação de eventos adversos no ano de 2008. Em 2009, houve uma redução de 50% das notificações para ambas as heparinas, que podem ser explicadas devido às ações das Autoridades Regulatórias junto às empresas farmacêuticas e as produtoras de insumos. Porém, a heparina bovina no ano de 2010 apresentou um perfil de segurança desfavorável em relação a heparina porcina, com aumento de 110% de eventos notificados, enquanto que a heparina porcina teve redução de 50% dos casos notificados, ambas em relação ao ano anterior.

Entre meados e o final do ano de 2010, houve o cancelamento do registro de 2 heparinas bovinas no Brasil, o que poderia explicar a queda das notificações de 52,39% devido a administração da heparina bovina e o aumento de 180% de notificação decorrente da heparina porcina, no ano de 2011, em relação ao ano anterior (Gráfico 1: n=119).

Porém, este aumento do número de notificações de evento(s) adverso(s) decorrentes do uso das heparinas porcinas ocorreu nos procedimentos sem o uso do CEC, no ano de 2011 (Gráfico 1: n = 87), visto que, nos procedimentos com o uso do CEC a frequência de eventos adversos continuaram reduzindo desde 2008, não havendo nenhuma notificação com heparina porcina no ano de 2011 (Gráfico 1: n=32). Ou seja, apesar de sabidamente existir uma elevada subnotificação de eventos adversos, os resultados apresentados do uso das heparinas porcinas em procedimentos que utilizam CEC sugerem que estas são mais seguras do que o uso das heparinas de origem bovina.

Entretanto, também há possibilidade de que fatores intrínsecos dos fármacos, decorrentes da sua origem (bovina ou porcina), gerem frequências diferenciadas para os eventos adversos observados neste estudo, o que estaria de acordo com a literatura atual que *sugere que as heparinas bovinas e porcinas não são medicamentos equivalentes*. (AQUINO et al., 2010, p. 1006, tradução nossa).

Os resultados deste nosso estudo evidenciaram que as variáveis “uso do CEC” e a “origem da matéria prima da heparina” são dependentes, ou seja, possivelmente a associação do uso do CEC com o tipo de matéria prima da heparina

tem contribuído para o aumento das notificações de evento adverso no Notivisa, no período de 2008 a 2011.

Contudo, constatamos que a associação das variáveis “uso de CEC” e “tipo de matéria prima da heparina” apesar de ser estatisticamente significativo, apresentou significância clínica nos casos de cirurgia cardíacas com o uso do CEC e quando administrado a heparina bovina.

O evento de maior frequência nos procedimentos com o CEC foi Hemorragia pós-operatória e 80% dos casos ocorreram com a administração da heparina bovina, o que pode estar associado a não neutralização da heparina no final do uso da circulação extracorpórea (CEC), devido a doses não adequadas da protamina. De acordo com o estudo de Aquino et al. (2010, p.1013) “Claramente, a heparina bovina requer doses significativamente maiores de protamina do que a heparina porcina para alcançar a neutralização”.

Em seguida, o tempo de sangramento aumentado foi o evento mais frequente, não havendo diferença entre o tipo de heparina administrada.

Sendo assim, os resultados apresentados nesse estudo (Tabela 4) se encontram em sintonia com as informações da literatura, conforme segue:

[...] Estas heparinas diferem significativamente nos seus efeitos sobre a coagulação, trombose, e sangramento. Heparina bovina atua principalmente através do fator Xa. Em comparação com a heparina porcina numa base de peso, a heparina bovina exibiu cerca de metade dos efeitos anticoagulantes e antitrombóticos, mas um efeito similar no sangramento. Estas duas heparinas também diferem nas suas curvas de neutralização de protamina. As doses de heparina de intestino bovino exigidas para a proteção anti-trombótica eficaz e a produção de efeitos hemorrágicos colaterais são mais próximos do que os de heparina porcina. Esta observação pode explicar o aumento observado de sangramento entre os pacientes brasileiros. Nossos resultados sugerem que esses dois tipos de heparinas não são drogas equivalentes [...].

[...] Nossos resultados indicam que estes dois tipos de heparina diferem marcadamente na sua composição de dissacarídeo preponderante. [...]

[...] Relatórios crescentes de sangramento e/ou discrasias sanguíneas pós-operatórias no Brasil foram possivelmente associados com a utilização de heparina origem bovina em vez de porcina, principalmente durante cirurgias cardiovasculares. Altas taxas de reoperações devido ao sangramento e o aumento do consumo de medicamentos coagulantes foram observados.[...]. (AQUINO et al., 2010, p.1005,1006,1013 tradução nossa).

Nos procedimentos com o uso de CEC, a neutralização da heparina com a utilização da protamina é mandatória, porém as informações sobre o tipo e a dosagem da protamina administrada aos pacientes não foram registradas na maioria dos formulários de notificação. Outra questão a ser considerada é a administração de doses maiores da heparina bovina para atingir o tempo de coagulação ativado (TCA) seguro para entrar com o sistema CEC, relatados pelos notificadores na descrição do evento, que pode ser explicado conforme o seguinte estudo:

As Heparinas de intestino bovina e porcina diferem significativamente em suas atividades anticoagulantes. A heparina porcina têm quase duas vezes a atividade das heparinas bovina pelo teste do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) (AQUINO et al., 2010,p.1014, tradução nossa).

As informações sobre as doses das heparinas administradas não foram analisadas devido a ausência desta informação ou às inconsistências dos resultados cadastrados pelos notificadores, em decorrência da limitação do sistema Notivisa, que não possibilitava o registro de mais de 4 casas decimais, como por exemplo: consta na notificação o uso de 2500 UI, porém foi administrado 25.000 UI.

Já nos procedimentos sem o uso do CEC, os eventos adversos de maiores frequências foram: a inefetividade da heparina, e a trombocitopenia, respectivamente.

A inefetividade não é evento esperado e pode gerar sérios danos ao paciente, inclusive leva-lo ao óbito. Nesse estudo 65.85% dos casos de inefetividade foram consideradas Reações Graves, e entre essas 53.66% (22) ocorreram com a administração da heparina bovina e 46.34% (19) com a heparina porcina.

Cabe ressaltar a importância da revisão da monografia da heparina pela USP e OMS, em 2009, logo após o alerta do FDA em 2008 da contaminação da heparina, e a publicação da FB5, em 2010, que disponibilizou a monografia da heparina sódica revisada e harmonizada com as demais. As principais alterações na referida monografia foram a introdução de novos testes capazes de detectar impurezas, e a elevação da potência das heparinas, no intuito de aumentar a pureza e diminuir as reações adversas. Ocorre que, as mudanças na monografia sincronizaram a unidade de dose da USP com aquela do padrão internacional empregado pela OMS. E em decorrência dessa alteração, em 23 de novembro de 2009, o FDA soltou o seguinte alerta:

Novos padrões USP para heparina reduzem a potência da dose e suscitam monitorização cuidadosa

O FDA está alertando os médicos sobre uma mudança na produção da heparina que provavelmente diminuirá a potência deste anticoagulante em 10%. [...]

As alterações na monografia sincronizam a unidade de dose da USP com aquela do padrão internacional empregado pela Organização Mundial de Saúde. O padrão de referência da USP para definição da dose agora significa cerca de 10% a menos daquela previamente definida. (Alerta do FDA, 2009).

Estudos realizados pelo FDA demonstraram que as heparinas produzidas em conformidade com as novas especificações da monografia da USP foi aproximadamente 10% menos ativa como anticoagulante do que a heparina produzida anteriormente e destaca que mudanças na potência pode ter implicações clínicas [...] (JUNQUEIRA, 2011, tradução nossa)

Diante do exposto, o novo padrão de referência da USP pode ser uma explicação para alguns casos de inefetividade das heparinas notificadas, principalmente se olharmos os dados de 2010 e 2011, para a heparina de origem porcina houve um aumento considerável de notificações no ano de 2011, passando de 1 caso para 9 (Tabela 7), uma vez que o padrão USP pode ser adquirido pelas empresas fabricantes nacionais e/ou laboratórios de controle de qualidade.

Com relação a trombocitopenia, nos formulários de notificação não havia a informação sobre a classificação do tipo de trombocitopenia (tipo I ou tipo II). A trombocitopenia tipo I acomete cerca de 20 a 30% dos pacientes que utilizam a heparina, entretanto a tipo II acomete cerca de 2 a 5% dos pacientes expostos à heparina (PAVANELLI; SPITZNER, 2011). Nesta pesquisa a trombocitopenia foi o evento adverso descrito em 10.13% dos pacientes tratados com heparina, sendo que 75% dos casos foram administrados a heparina de origem bovina e em 25% a heparina de origem porcina. Segundo Pavanelli e Spitzner (2011, p.326), “Pesquisas comprovam que há maior incidência de TIH em pacientes que utilizam heparina de origem bovina ao invés da heparina de origem suína. [...]”.

TIH é mais provável de ocorrer em certas populações clínicas adultas (médica geral, cardiológica, cirúrgica e ortopédica), sendo menos provável em outras (pacientes em hemodiálise crônica; obstétricas ou populações pediátricas).

As razões para este risco variável não são conhecidas, mas presume-se que surgem a partir de diferenças entre os níveis basais de ativação das plaquetas e os níveis de circulação do fator 4 plaquetário- PF4.

Outras influências menores na epidemiologia da TIH foram notadas, incluindo derivação do tecido de origem da heparina [**bovina > suína**], rota [intravenosa> subcutânea] e de gênero [feminino> homens]. (AREPLLY; ORTEL, 2010, grifo nosso).

Houve um caso, paciente 2535-08 (APÊNDICE G), de tromboembolismo com grave ameaça a vida. Na descrição do evento o notificador relatou a ocorrência de trombose de artéria em perna e reportou a suspeita de inefetividade da heparina. O tempo de utilização da heparina até o início do evento adverso foi de 5 dias, o que poderia representar uma suspeita de trombocitopenia tipo II, já que “as complicações arteriais da TIH tipo II envolvem geralmente as grandes artérias dos membros inferiores, levando à isquemia aguda das extremidades” (LONGHI;LAKS;KALIL,2001). Entretanto, a avaliação final do evento foi classificada como inefetividade.

Analisando a referida notificação verificamos a ausência de informações como: a história clínica do paciente e dados laboratoriais complementares²² para auxiliar na exclusão de suspeita de TIH. Esse exemplo de caso deixa claro a necessidade de alertar aos profissionais de saúde das complicações que podem surgir a partir da administração da heparina, haja vista que TIH tipo II pode ocorrer entre o 5° e 15° dias após o início da administração e pode levar ao desenvolvimento de tromboembolias pulmonares ou periféricas, podendo ser fatal.

O evento adverso vasodilatação (vasoplegia) foi o terceiro evento de maior frequência com o uso do CEC, acometendo 16,13% dos pacientes; contudo sem o uso do CEC a frequência foi baixa acometendo 1,27% dos pacientes. Todas as notificações foram suspeitas de Reação adversa á medicamento (RAM),

²² Sempre que possível, o diagnóstico clínico de TIH tipo II deve ser confirmado ou não, através de testes laboratoriais capazes de detectar anticorpos heparina-dependentes ou antígenos heparina fator 4 plaquetário. A confirmação de um diagnóstico clínico é importante para definir futuros tratamentos com heparina, mas não para decisão imediata, uma vez que há indicação frente a suspeita de TIH. (LONGHI;LAKS;KALIL,2001).

reportável para o UMC, classificadas como “grave ameaça á vida” nos casos com o uso do CEC, e como “Grave efeitos clinicamente importante” quando sem o uso do CEC. Os casos com o uso de CEC utilizaram a Heparina E, e o caso sem o uso de CEC utilizou a Heparina A, ambas de origem bovina. Em consulta as respectivas bulas das Heparinas o evento vasodilatação não estavam previstos.

Na descrição do evento sem o uso do CEC, o notificador relata a suspeita de que a vasodilatação foi induzida após a infusão de heparina (paciente: 0194-08 - Ver APÊNDICE E). A relação temporal entre o uso da heparina e o evento adverso vasodilatação foi classificada pela Anvisa como “Plausível”.

Porém, na descrição dos eventos com o uso do CEC (pacientes: 2542-10; 2531-10; 2525-10; 2521-10 e 2510-10- Ver APÊNDICE F) houve o relato de mais de um evento adverso, estando bem descrito a inefetividade em todas, e também a observação do notificador de que “[...] Além da possibilidade de sangramento, outro problema observado é a vasoplegia que tem ocorrido em frequência maior, mesmo na ausência do sangramento aumentado. [...]”, que pode ser explicada conforme segue:

[...] Toda Heparina não fracionável (HNF) contém frações de heparina de baixo peso molecular (HBPM), não neutralizáveis pela protamina, que, em doses elevadas, e/ou em pacientes heparino-sensíveis, podem causar vasoplegia e aumento no sangramento pós-operatório em operações com CEC.

[...]

Vários estudos sugerem que as HBPM têm atividade anti-hemostática por se ligarem a receptor molecular da miosina presente na musculatura lisa dos pequenos vasos inibindo sua contratilidade e aumentando o sangramento. Na circulação extracorpórea utilizamos, temporariamente, altas doses de HNF. Sabe-se que a protamina não neutraliza as HBPM, as quais, circulando, poderiam causar vasoplegia. De encontro ao exposto, experiências *in vitro* e *in vivo* mostraram que, por sua semelhança, a molécula de trifosfato de adenosina tópica desaloja a HBPM do músculo liso, permitindo o retorno de sua função vasoconstritora, tanto em animais como no pós-operatório de operação com circulação extracorpórea, diminuindo o sangramento. (CATANI et al., 2001, p.160,161).

Contudo, não está claro, na descrição desses eventos, se a vasodilatação foi observada durante, ou logo após a CEC nos pacientes acometidos. Não há história clínica e nem dados complementares registrados. O notificador relata que não houve suspeita de interação medicamentosa, porém não listou os medicamentos de uso concomitante. A relação temporal entre o uso da heparina e o

evento adverso vasodilatação, nos casos mencionados, foram classificados pela Anvisa como “Não-classificável”, devido aos dados insuficientes para a análise.

Diante da leitura das respectivas bulas das heparinas A; B; C, D, E e F, constatamos a ausência da informação sobre a origem da matéria prima, bovina ou porcina em 83.33% (05) das bulas, apenas 01 bula trazia esta informação no item Informações Técnicas, sendo assim, o profissional de saúde brasileiro desconhece, em quase sua totalidade, qual tipo de heparina (bovina ou porcina) está administrando aos seus pacientes.

Assim, a origem biológica da Heparina não fracionada (HNF) pode afetar aspectos de eficácia e segurança da terapia mediante o uso da droga. A questão assume uma particular relevância quando observamos que esta informação é comumente ausente em rótulos de medicamentos e drogas com diferentes origens biológicas sendo comercializados no Brasil de forma simultânea e intercambiável. (JUNQUEIRA et al, 2011).

Uma questão que merece atenção, porém, não foi o objetivo do presente estudo, é a qualidade do preenchimento dos formulários de notificação no Notivisa. A falta de informação sobre o contato do notificador inviabiliza a tentativa de qualquer solicitação posterior, caso haja a necessidade de mais informações, ou esclarecimentos demandados pela avaliação da notificação, realizada pela área competente da Anvisa. A informação do prontuário do paciente é importante para manter a rastreabilidade das informações, estando essa ausente em diversas notificações; como também, a informação precisa da marca e do lote da heparina, importante para estabelecer uma análise correta e/ou possibilitar uma tomada de ação, determinante para a decisão regulatória, que poderá culminar na retirada de um determinado lote e/ou do medicamento do mercado, da inclusão de alertas em texto de bula, da retirada de alguma indicação do medicamento, entre outras.

Em muitas das descrições do evento adverso faltou clareza, ou havia mais de um evento descrito, ou o evento descrito não tinha relação com o evento notificado. Houve também o preenchimento equivocado/errado do notificador que deveria listar os demais medicamentos administrados como medicamento de uso concomitante em vez de medicamentos suspeitos. No campo Medicamentos Suspeitos devem constar apenas os medicamentos que sejam suspeitos por causarem os eventos listados, em caso de mais de um evento adverso.

Alguns campos do formulário de notificação apresentaram uma taxa de resposta baixa/insuficiente que inviabilizou a análise de algumas variáveis, como por exemplo, o tempo em dias de hospitalização, dados laboratoriais dos pacientes, história clínica e a evolução dos pacientes, entre outros.

A maioria dos formulários de notificação foram preenchidos atendendo aos requisitos mínimos / obrigatórios, o que nos leva a pensar que esta ferramenta merece ser revisada, a fim de ser otimizada para que o notificador consiga passar as informações de forma completa e precisa, em um curto espaço de tempo; e/ ou a realização de cursos/treinamentos/capacitações para os profissionais de saúde.

Um aspecto importante da farmacovigilância é a educação contínua dos profissionais da saúde em curso de graduação e pós-graduação. Atividades educacionais apropriadas melhorarão o conhecimento e a consciência a respeito das reações adversas a medicamentos e estimularão a notificação. (OPAS, 2005)

A avaliação da notificação também é um ponto a ser considerada, pois a padronização não é fácil e muitas vezes impossível, já que existe o fator percepção do avaliador, ou seja, sua avaliação dependerá da sua vivência clínica e do conhecimento técnico-científico a respeito de um determinado assunto, gerando muitas vezes análises diferentes.

6 CONCLUSÃO

No transcurso deste trabalho científico, procurou-se agregar toda a matéria necessária com o objetivo de permitir conhecer e ter um entendimento global sobre os principais eventos adversos decorrentes do uso das heparinas não fracionadas (HNF) nacionais, em procedimentos que usaram ou não o sistema de circulação extracorpórea (CEC), no período entre 2008 a 2011, demonstrando as principais evidências que podem contribuir para o aumento do risco desses eventos que envolvem o tema proposto, partindo de uma construção encadeada de premissas essenciais, apresentada na conjuntura de cada capítulo.

Desta feita, os fatores associados ao risco do aumento de eventos adversos devido ao uso da HNF foram: origem da matéria-prima da heparina e uso de CEC ($p=0,0201$; $\alpha = 0,05\%$), independente do sexo dos pacientes. A dependência das variáveis “uso de CEC” e “tipo de matéria prima da heparina” para gerar o aumento de evento adverso apesar de ser estatisticamente significativo, apresentaram significância clínica nos casos de cirurgia cardíacas com o uso do CEC quando administrada a heparina bovina.

Tais observações sugerem que a heparina bovina administrada em procedimentos que usam o CEC geram mais eventos adversos aos pacientes, aumentando o número de notificações recebidas pelo Notivisa. Todavia, estes resultados devem ser interpretados com cautela devido as características do tipo de estudo, sendo importante ressaltar que “uma relação de associação não sugere, necessariamente, uma relação de causalidade, ou causa e efeito” (BASTOS, 2007). Sendo assim, “essas limitações conduz, necessariamente, à extensão do trabalho de pesquisa, por razões estratégicas e estatísticas” (OLIVEIRA et al, 2006).

Nessa linha de raciocínio, constatamos uma redução na frequência das notificações de eventos adversos com o uso de CEC e a heparina porcina, no período estudado, não havendo nenhuma notificação em 2011, fato esse que sugere maior segurança para os pacientes e para os profissionais de saúde. Sem o uso de CEC, a heparina porcina e bovina possuem riscos semelhantes para gerarem eventos adversos.

Assim, os eventos adversos com o uso de CEC foram classificados segundo sua gravidade, conforme segue: 35,48% foram Efeitos clinicamente importantes; 125,81 % Óbito; 19,35% Ameaça a vida; 16,13% Motivou ou prolongou

a hospitalização e 3,23% Incapacidade persistente ou significativa. Não houve nenhum evento adverso de gravidade considerada Reação não grave com o uso de CEC. O evento adverso mais frequente foi hemorragia pós- operatória, em que 80% dos casos ocorreram com a administração da heparina bovina e 20% com a heparina porcina, o segundo evento foi o tempo de sangramento aumentado, ocorrendo com a mesma frequência para ambas as heparinas; e o terceiro evento de maior frequência foi a vasodilatação, em que 100% dos casos foram administrados a heparina bovina.

Entretanto, nos procedimentos sem o uso do CEC os eventos adversos foram classificados segundo sua gravidade, conforme segue: 43,04% foram Efeitos clinicamente importantes; 21,52 % foram Reações não Graves; 18,99% Ameaça a vida; 7,59% Motivou ou prolongou a hospitalização; 6,33% foram casos de óbitos e 2,53% Incapacidade persistente ou significativa. Os eventos adversos de maiores frequências foram a inefetividade da heparina (51,90 %), e a trombocitopenia (10,13 %). Em 53,66% dos casos de inefetividade foram administrados a heparina bovina e em 46,34% a heparina porcina; e, nos casos de trombocitopenia foram administradas a heparina bovina em 75% dos pacientes e a heparina porcina em 25% desses.

Neste contexto, recomendamos a atualização dos textos de bula das heparinas registradas e comercializadas no Brasil, adicionando como informação obrigatória, a origem da matéria prima (bovina ou porcina) deste biomedicamento, a fim de proporcionar aos profissionais de saúde o conhecimento prévio dessa informação para tentar prevenir e/ou monitorar os supostos riscos gerados da sua administração, principalmente, em decorrência dos procedimentos que usam o CEC.

Cabe ressaltar que, dos 119 formulários de notificações recebidos pelo Notivisa, 89,92% foram reportáveis para o *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) e 94,12% foram classificados, pela avaliação da Anvisa, como suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM). A relação temporal, entre o uso da HNF e os eventos adversos, foi classificada como plausível em 67,23% dos casos, entretanto em 31,93% não foi possível concluir sobre essa relação devido às informações insuficientes e/ou ausentes nos formulários, resultado esse que demonstra a necessidade de aperfeiçoamento desta ferramenta e/ou treinamento dos profissionais de saúde responsáveis pelo preenchimento das notificações.

Ademais, 72% das notificações foram oriundas da região sudeste e os 28% restantes das demais regiões do país. Tal discrepância identifica a necessidade de estimular os profissionais do norte, nordeste, centro-oeste e sul a utilizarem o formulário de notificação do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (Notivisa).

Desta feita, esperamos que os resultados apresentados contribuam para ampliar o conhecimento sobre os eventos adversos das heparinas não fracionadas registradas e comercializadas no Brasil, e que os sinais de riscos evidenciados neste trabalho, sirvam para gerar novas hipóteses a serem avaliadas e estudadas com maior rigor científico, e/ou sirvam de Alertas para os profissionais de saúde, reforçando o monitoramento do tratamento com o uso da HNF e estimulando a prática da notificação dos eventos adversos em prol da segurança dos pacientes.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em geral, as notificações de casos de suspeita de reações adversas a medicamentos podem ser influenciadas por todos os tipos de confundimento. A interpretação de dados da farmacovigilância pode ser tarefa difícil. Frequentemente, os sinais de segurança não são substanciais e requerem estudos adicionais para confirmação ou refutação (teste de hipótese) e para a avaliação da frequência de reação, por exemplo, como a necessária para a tomada de decisões no âmbito da regulação. (OPAS, 2005).

Uma questão importante a apontar é que das 6 marcas das heparinas, estudadas nesta pesquisa, apenas a Heparina A de origem bovina e a Heparina D de origem porcina apresentaram em seus textos de bula a indicação aprovada para o uso em Circulação Extracorpórea, configurando assim, o uso *Off-Label*²³ das demais heparinas.

Notamos que as heparinas bovinas e porcinas, que foram notificadas, foram usadas em Cirurgias cardíacas com o uso de CEC de forma intercambiável, o que pode explicar o aumento do número de suspeitas de eventos adversos já que estudos recentes sugerem que estas heparinas bovinas e porcinas não são medicamentos equivalentes.

Pelo exposto, espera-se que esse trabalho contribua para ampliar o conhecimento sobre os eventos adversos das heparinas não fracionadas registradas no Brasil, a fim de minimizar os riscos de eventos adversos oriundos da sua administração.

²³ Consultar Glossário, p.63

REFERÊNCIAS

AQUINO, R. et al. *Heparins from porcine and bovine intestinal mucosa: Are they similar drugs?*. *Trombosis and Haemostasis*. 2010;103 (5),p.1005-1015.

AREPALLY Gowthami; ORTEL Thomas. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. *Annu. Rev. Med.* 2010. 61: 77-90. Disponível em: <www.annualreviews.org.> Acesso em: 30 agost. 2011, pela Universidade de São Paulo (USP).

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução – RDC N° 55, de 16 de dezembro de 2010. *Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências*. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 16 dez. 2010.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Guia para Realização de Estudos Não-clínicos e Clínicos para Registro de heparinas como Produto Biológico pela via de Desenvolvimento por comparabilidade*. Brasília, 2011.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Alertas Federais de Farmacovigilância. *Heparina: suspeitas de reação alérgica e de inefetividade terapêutica*. Setembro de 2008. Disponível em:<<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/informes/2008/informe2htm>>. Acessado em: 27 de abr 2011.

BRASIL, Farmacopeia Brasileira. *Heparina Sódica*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 2010, 5ª edição, pág. 1024-1029.

Organização Mundial da Saúde (OMS). *Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância*. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 2005.

BRASIL. Resolução RDC n° 04, 10 de fevereiro de 2009. *Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano*. Brasília, 2009.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Boletim de Farmacovigilância* n° 01. Jul./set.de 2012. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/fac881804bed0acd9451ddbc0f9d5b29/Farmaco+1.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 01 agost. 2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos*. Brasília, 2010.

BRASIL, Ministério da saúde. Acesso ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>>. Acesso em: 20 de nov. 2011.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância*. 2008. Disponível em : <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GRFV.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 01 agos. 2012.

CATANI, R. et al. *Heparina de alto peso molecular. Uma alternativa nas operações com circulação extracorpórea: estudo experimental*. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. Rio de Janeiro, 2001. 16 (2): 160-170.

JUNQUEIRA, D. et al. *Heparin pharmacovigilance in Brazil*. Revista da Associação Médica Brasileira. São Paulo: 2011, 57 (3): 322-326.

LONGHI, Fernanda; LAKS, Dani; KALIL, Nelson. *Trombocitopenia induzida por heparina*. Revista Brasileira de Hematologia e hemoterapia. Brasil, 2001. 23(2):93-99.

MAFFEI, F. et al. *Heparinas - Momento Atual*. Revista da Associação Médica Brasileira. Revista da Associação Médica Brasileira 2008. 54 (6), p. 471-472.

MELO, E. et al. *Controle da qualidade das preparações de heparina disponíveis no Brasil: implicações na cirurgia cardiovascular*. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. Rio de Janeiro, 2008. 23 (2): 169-174.

OLIVEIRA, Granville; BARBIRATO, Roberto; OLIVEIRA, Samer. *As Bases Epidemiológicas da Investigação Científica*. In: *Ensaio Clínicos Princípios e Prática*. 2006. p.67-72.

OLIVEIRA, Samantha. *Trombocitopenia induzida por heparina: aspectos clínicos e laboratoriais*. 2008. 132f. Tese (Doutorado em ciências) – Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2008.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). “Boas práticas de farmacovigilância para as Américas”. Washington 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5).

Disponível em :

<http://new.paho.org/hq./index.php?gid=18849&option=com_docman&task=doc_view>. Acesso em: 20 de nov. 2011.

PAVANELLI, Mariana; SPITZER, Fernanda. *Trombocitopenia Induzida por Heparina: Revisão da Literatura*. UNOPAR Científica. Ciências biológicas e da saúde, 2011; 13 (Esp): 325-32.

POMIN, Vitor; MOURÃO, Paulo. *Carboidratos: De adoçantes a medicamentos*.

Ciência Hoje, v. 39, nº 233, dezembro de 2006. Disponível em :

<http://www.nucleodeaprendizagem.com.br/ch_carboidratos.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2013.

REZENDE, Suely. *Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas*. Revista Médica de Minas Gerais, Minas Gerais, 2010, 20 (4): 534-553.

ROHDE, Luis.; FUCHS, Flávio; PICON, Paulo. *Antitrombóticos*. In: FUCHS, Flávio; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.p.687, p.695.

SOUZA, Maria; BASTOS, João; DUQUIA, Rodrigo. *Um dos delineamento mais empregados em epidemiologia: estudo transversal*. Scientia Medica, Porto Alegre: 17 (4), p. 229-232, out./dez. 2007.

SOUZA, Maria; ELIAS, Decio. *Fundamentos da Circulação Extracorpórea*. 2.ed. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio, 2006. p.VII, p.33, p.39.

USA, U.S. Food and Drug Administration. *Heparin: Change in Reference Standard*. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm184687.htm>>. Acesso em: 25 nov. 2011.

WANNMACHER, Lenita. *Heparinas de baixo peso molecular: evidências que fundamentam indicações*. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*.

Disponível: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n2_heparinas.pdf>
Acesso em: 20 de nov. 2011.

GLOSSÁRIO

ANÁLISE DAS NOTIFICAÇÕES DE EVENTO ADVERSO: É o processo de interpretação de uma notificação, que deve combinar diversos conhecimentos para que a informação notificada seja apropriadamente documentada, analisada e compreendida. Tal interpretação deve ser colocada em uma perspectiva adequada, para que, a qualquer momento, possa ser estabelecido o perfil benefício-risco para um produto.

BIOMEDICAMENTOS: são medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos.

CONFIDENCIALIDADE: Manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais de saúde e instituições, incluindo identidades pessoais e todas as informações médicas pessoais.

DESVIO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS: É o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.

DETENTOR DE REGISTRO: Abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulado pela Anvisa.

EFICÁCIA DO MEDICAMENTO: É a capacidade de um medicamento de produzir os efeitos benéficos pretendidos em um indivíduo de uma determinada população, em condições ideais de uso.

ERRO DE MEDICAÇÃO: Qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Esse evento pode estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitorização e uso.

FARMACOVIGILÂNCIA: Ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos.

INEFETIVIDADE TERAPÊUTICA: Ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: Resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos. Também pode decorrer da interação do medicamento com alimentos, substâncias químicas ou doenças. A interação medicamentosa pode resultar em um aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de novos efeitos adversos.

PRINCÍPIO ATIVO: é a substância com efeito farmacológico para a atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico.

PRODUTO BIOLÓGICO TERMINADO: produto farmacêutico, de origem biológica, que tenha completado todas as fases de produção, incluindo embalagem final, quando esta conferir algum tipo de proteção ao produto.

QUEIXA TÉCNICA: É qualquer notificação de suspeita de alteração ou irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva.

REAÇÃO ADVERSA INESPERADA: É evento cuja natureza ou intensidade não é coerente com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou, ainda, que seja inesperado de acordo com as características do medicamento.

SINAL DE SEGURANÇA: Informação sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta anteriormente. Normalmente, é necessária a existência de mais de uma notificação para que seja gerado um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode ser gerado um sinal com apenas uma única notificação. Também pode ser incluída como sinal uma reação adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência.

SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA: Constituído pelo Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Centros de Vigilância Sanitária Estaduais, do Distrito Federal e Municipais (Visas), os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENS), o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), em relação às ações de vigilância sanitária.

TEMPO DE COAGULAÇÃO (TC): mede o tempo necessário para que o sangue coagule in vitro.

TEMPO DE SANGRAMENTO (TS): teste laboratorial realizado in vivo que avalia a função hemostática das plaquetas, vasos e fator de von Willebrand. O TS se refere ao tempo de duração do sangramento de uma pequena incisão provocada com o auxílio de uma lanceta.

USO NÃO APROVADO DE MEDICAMENTOS: Abrange o uso off - label e o uso de medicamentos não registrados.

USO OFF - LABEL: Compreende o uso em situações divergentes da bula de um medicamento registrado na Anvisa. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Motivos das notificações excluídas.

NOTIFICAÇÕES EXCLUÍDAS ?	TOTAL
SIM	31
Mais de um medicamento suspeito	17
O medicamento suspeito descrito no evento não é a heparina, e há mais de um medicamento suspeito.	5
Não há dados do paciente (*)	3
A heparina era o Lique mine® (**)	3
Sem avaliação da Anvisa	2
A heparina não é o medicamento suspeito	1
NÃO	119
Total Coletado	150

(*) Trata-se de queixa técnica.

(**) Os 03 (três) eventos adversos foram hematoma subcutâneo e ocorreu com o mesmo lote do medicamento. Reação adversa do tipo A, reação não grave, a relação temporal entre o uso do medicamento e o evento foi plausível, porém, não se pode descartar a relação com o modo de administração do medicamento (Informações obtidas nos formulários dos pacientes 0786-08; 0791-08 e 1176-08)

Fonte: Autora.

APÊNDICE B

Comercialização de todas as heparinas (A;B;C;D;E e F) por ampolas/ por ano.

Heparina			
ANO	Bovina	Porcina	Total
2008	10.381.550	14.060.800	24.442.350 ⁽¹⁾
2009	4.942.725	14.368.500	19.311.225
2010	5.653.650	10.208.850	15.862.500 ⁽²⁾
2011	4.829.125	16.469.325	21.298.450 ⁽³⁾
Total Geral	25.807.050	55.107.475	80.914.525

⁽¹⁾ Referente a 4 marcas de heparinas.

⁽²⁾ Referente a 5 marcas de heparinas.

⁽³⁾ Referente a 4 marcas de heparinas.

Fonte: Sistema de Acompanhamento de Mercado de Medicamentos – SAMMED. *Os dados de comercialização de 01 heparina porcina, vigente no mercado no ano de 2011, não constavam no banco de dados SAMMED. Desta forma, foram solicitados para a empresa farmacêutica, detentora do registro, os dados pendentes referentes a esse ano.*

APÊNDICE C

A Gravidade e os eventos adversos obtidos das notificações para as Heparinas X.

Gravidade e Evento	USO DE CEC		Total
	SIM	NÃO	
Efeitos clinicamente importantes	6	1	7
Flebite	1		
Hematúria	1		
Hemorragia	1		
Hipercalemia	1		
Instabilidade Hemodinâmica		1	
Prurido + Eritema	1		
Trombocitopenia	1		
Reação não grave	2		2
Hemorragia	1		
Hipercalemia	1		
Total Geral	8	1	9

Fonte: Autora.

APÊNDICE D

Sem o uso de CEC : Marca das Heparinas notificadas nos anos de 2008 a 2011.

ANO	TOTAL
2008	29
Bovina	14
Heparina A	3
Heparina C	10
Heparina E	1
Porcina	14
Heparina D	14
Heparina X²⁴	1
2009	16
Bovina	6
Heparina A	4
Heparina C	1
Heparina E	1
Porcina	8
Heparina D	3
Heparina F	5
Heparina X	2
2010	17
Bovina	12
Heparina A	6
Heparina E	6
Porcina	4
Heparina B	4
Heparina X	1
2011	25
Bovina	7
Heparina E	7
Porcina	14
Heparina B	11
Heparina F	3
Heparina X	4
Total Geral	87

Fonte: Autora.

²⁴ Não foi possível identificar a origem da matéria prima da heparina.

APÊNDICE E

Com o uso de CEC : Marca das Heparinas notificadas nos anos de 2008 a 2011.

ANO	TOTAL
2008	13
Bovina	6
Heparina A	2
Heparina C	3
Heparina E	1
Porcina	6
Heparina D	6
Heparina X²⁵	1
2009	6
Bovina	4
Heparina A	1
Heparina E	3
Porcina	2
Heparina D	1
Heparina F	1
2010	10
Bovina	9
Heparina E	9
Porcina	1
Heparina D	1
2011	3
Bovina	3
Heparina E	3
Total Geral	32

Fonte: Autora.

²⁵ Não foi possível identificar a origem da matéria prima da heparina.

APÊNDICE F

Descrição dos eventos dos 32 formulários de notificação com o uso do sistema de Circulação Extracorpórea notificadas nos anos de, Notivisa, Brasil, 2008 a 2011.

N°	Paciente	Descrição do evento
01	0322-08	<p>Paciente de 59 anos, portador de prótese de v mitral e aórtica, com AVE há 1 mês. Também portador de HAS e DM. Foi submetido a cirurgia cardíaca (retroca de válvula mitral) em 31/03/08 com aumento de sangramento no perioperatório , apresentando discrasia sanguínea, Ficou 1h 25 min na circulação extra corpórea (CEC) inde fez 3,7 ml de heparina (5000 UI/ml) evoluindo no CTI com importante instabilidade hemodinâmica, sendo necessário uso de aminas (dobuta, nora) e politransusão. Foram transfundidos 06 CHA, 03 frascos de plasma, 20 frs de crioprecipitado e plaquetas por apresentar sangramento persistente em volume por sitio torácico. Realizadas 02 reaberturas de tórax por sangramento para hemostasia direta. Paciente grave desde a internação. Quadro de sangramento ativo foi revertido mais de 13h após procedimento cirurgico. Ficou em CEC durante 1h e 25 min. Ainda ficou internado mais 27 dias apresentando outras intercorrências, finalmente evoluindo para choque refratário de etiologia séptica que culminou em óbito (27/3/8). Durante procedimento foram administardas medicações rotinriras a cirurgia, como manitol, Na HCO3, hidrocortisona, furosemida, aminas ... (estas não estão listadas no item "medicações concomitantes" da aba (2) medicamento e empresa) Mais dados (ex: dados laboratoriais) serão posteriormente enviados a fim de não atrasar mais ainda o envio deste caso</p>
02	1227-08	<p>Paciente submetida a cirurgia de Revascularização do Miocárdio com circulação extra corpórea. A paciente permaneceu com CEC durante 320 minutos. Durante o processo foi administrado 400 mg de heparina e para reverter a ação da mesma, foi administrado 300 mg de Protamina. O paciente foi transferido para UTI-Cirúrgica com hemorragia pós-operatória. Na tentativa de reverter o quadro hemorrágico foi feita transfusão de 15 unidades de hemocomponentes. Paciente se recuperou.</p>
03	1490-08	<p>Paciente submetida a cirurgia de Dupla Troca (TVM + TVAO) com circulação extra corpórea. A paciente permaneceu em CEC durante 150 minutos. Durante o processo foi administrado 380 mg de heparina e para reverter a ação da mesma, foi administrado 200 mg de Protamina. A paciente foi transferida para UTI-Cirúrgica com hemorragia pós-operatória. Na tentativa de reverter o quadro hemorrágico foi feita transfusão de 105 unidades de hemocomponentes. Paciente foi a óbito.</p>
04	1827-08	<p>Paciente submetido a cirurgia de correção de aneurisma de aorta tipo A, com circulação extra corpórea. O paciente permaneceu em CEC durante 195 minutos. Durante o processo foi administrado 350 mg de heparina e para reverter a ação da mesma, foi administrado 300 mg de Protamina. O paciente foi transferido para UTI-Cirúrgica com hemorragia pós-operatória. Na tentativa de reverter o quadro hemorrágico foi feita transfusão de 40 unidades de hemocomponentes. Paciente se recuperou.</p>
05	0063-08	<p>Paciente com aneurisma do ventrículo esquerdo, doença coronariana biarterial e insuficiência mitral foi submetido a processo cirúrgico para correção dessas enfermidades. Após a cirurgia o paciente apresentou hemorragia grave, sendo necessária a re-exploração do mediastino. Constatou-se com isso uma coagulopatia difusa que evoluiu para</p>

		coagulação intravascular disseminada (CIVD) e insuficiência respiratória aguda, culminando em óbito. Suspeita-se de evento adverso com a heparina utilizada no procedimento, pois a mesma não evitou a CIVD que provocou o sangramento pós-operatório e a formação de coágulos disseminados podem ter levado à insuficiência respiratória aguda.
06	0081-08	O paciente apresentava Doença Arterial Coronariana Bilarterial e Lesão de Tronco Coronária Esquerda, para a cirurgia houve a administração de Parinex (anticoagulante), após o procedimento cirúrgico houve sangramento aumentado, necessitando a transfusão de hemoderivados. O quadro evoluiu para uma síndrome vasoplégica, culminando em óbito após 24 horas
07	0102-08	O paciente apresentava dupla lesão mitral com predomínio de estenose, foi feita uma cirurgia com a proposta de correção de disfunção valvar mitral por implante de prótese valvular. Para realizar a cirurgia foi administrado o medicamento Parinex, afim de evitar a formação de coágulos e possíveis complicações ao paciente. O paciente apresentou sangramento no pós operatório, sendo necessário a re-exploração do mediastino e contatada a coagulopatia difusa.
08	0113-08	O paciente apresentava angina instável e foi submetido a cirurgia de revascularização miocárdia com uso de circulação extracorpórea. Nessa cirurgia administrou-se o medicamento Parinex para evitar possíveis coagulações e danos ao paciente. O paciente apresentou sangramento aumentado no pós-operatório sendo submetido à toracotomia exploradora e lavagem da cavidade torácica. Foi constatada coagulopatia.
09	0984-08	Criança de 10 meses portadora de CIA (Comunicação Interatrial) submetida a correção total necessitando heparinização durante a CEC (circulação extra corporea). No pós operatório imediato apresentou sangramento excessivo apesar de ter recebido Protamina na dose adequada e de apresentar exames laboratoriais com coagulação normal. Apesar dos exames de coagulação normais foi administrado Plasma Fresco e Criocepicitado com boa resposta, o que sugere alteração clínica de coagulação por Heparina de baixo peso molecular.
10	0151-08	Paciente internado no pronto socorro dia 23/09, no dia 24/09 foi submetido a cirurgia de emergência para troca de valva mitral com circulação extracorporea - CEC. Durante a perfusão recebeu 400 mg de heparina mais 300 ml de concentrado de hemácias mais 200 ml de plasma mais 300 ml de plaquetas, ao término da perfusão recebeu 300 mg de protamina. Foi recebido na UTI CIRURGICA com distúrbio de coagulação apresentando sangramento no dreno mediastinitinico, seguiu gravíssimo até o seu óbito ocorrido dia 25/09 às 8:30 h.
11	0201-08	Paciente com parâmetros hemodinâmicos dentro da normalidade para o caso, e 5 minutos após a injeção de heparina no atrio direito, o paciente apresentou hipotensão. Após a estabilização do paciente com drogas vasoativas, foi realizada a canulação da aorta e veias cavas e iniciado a circulação extra corpórea. Na administração de 20000 Ui de heparina, novamente o quadro adverso - hipotensão, se apresentou, sendo aplicado namanente drogas vasoativas.
12	1373-08	A heparina utilizada no circuito de circulação extracorpórea coagulou o sangue antes do tempo permitido, durante o ato cirúrgico com ruptura do oxigenador.
13	1888-08	Paciente realizou cirurgia para correção de Tetralogia de Fallot apresentou sangramento, queda do hematócrito e instabilidade hemodinâmica e coagulopatia.
14	0336-09	Durante o procedimento cirúrgico (revascularização do miocardio), foi observada a formação de coágulos no campo operatório.
15	1756-09	Paciente internado para trombectomia de prótese mecanica mitral.

		Evoluiu com sangramento pelos drenos e velamento da pleura. Foi reoperado para revisão de hemostasia encontrando-se sangramento difuso e coágulos.
16	1764-09	Paciente internado para correção cirúrgica de aneurisma de aorta ascendente e plastia de válvula mitral. Evoluiu com sangramento pelos drenos.
17	1772-09	Paciente internado para troca de válvula aórtica + plastia de válvula mitral. Apresentou sangramento difuso pós operatório evoluindo com vasoplegia muito importante.
18	2004-09	Dois pacientes de nosso hospital foram submetidos a cirurgia cardíaca com CEC e apresentaram sangramento intenso pós cirurgia, estes pacientes receberam heparina por via EV
19	1147-09	Paciente submetido a cirurgia de revascularização do miocárdio, apresentou possível reação adversa a heparina que foi utilizada na máquina de circulação extracorpórea durante a cirurgia. A dose utilizada, segundo o médico, foi de 5mg/kg. A reação foi caracterizada por sangramento intenso pelo dreno torácico durante o pós-operatório. No dia 06/08 o referido paciente estava com extremidades frias e cianóticas, bradicardia e hipotensão, tendo parada cardiorespiratória foram feitas reanimações, porém sem sucessos, evoluindo a óbito.
20	1465-10	Foi utilizada quatro vezes mais a dose normalmente preconizada para anticoagulação extracorpórea e após término da CEC não conseguimos reverter anticoagulação até duas vezes mais a dose de protamina (dose 2:10), quando após infusão de plasma, plaquetas, crioprecipitado e sangue conseguimos chegar perto do tempo de coagulação ativada inicial. (Obs.: a dose inicial preconizada não está atingindo o tempo de coagulação ativada)
21	1543-10	A dose preconizada não ocasionou a heparinização plena para circulação extracorpórea, sendo necessários doses adicionais para se obter o efeito desejado. Após cirurgia paciente apresentou sangramento intenso, sendo necessário doses adicionais de protamina e politransfusões.
22	1564-10	A heparina não atingiu níveis adequados de heparinização para realização de cirurgia extracorpórea, sendo necessário complementação da dose. O paciente nos pós operatório, apresentou sangramento e necessitou de nova intervenção cirúrgica.
23	1878-10	No dia 04/10/10 o paciente AMB, código YD-6424, sexo masculino, 74 kg, 1,60m, 48 anos (08/10/1961) foi admitido para revascularização miocárdia com circulação extracorpórea. A utilização do medicamento foi realizada no estudo clínico aleatório, cego e comparativo de eficácia e segurança da heparina sódica não fracionada em pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular com auxílio de circulação extracorpórea, protocolo HEPBCCV0109_HIP. O paciente apresentou quadro de agitação psicomotora no pós operatório em 04/10/10 (1° evento adverso). Após investigação, foi confirmado a hipótese diagnóstica de acidente vascular encefálico isquêmico, edema cerebral (2° evento adverso), sendo este evento confirmado em 06/10/10. Conforme parecer do médico relator Victor Rodrigues Ribeiro Ferreira, CRM-SP: 126.584, o evento adverso pode estar relacionado com a ineficácia do medicamento heparina sódica (Parinex), porém, não é possível determinar causalidade com segurança, tendo em vista o fato do paciente apresentar fatores de risco para o evento cérebro vasculares e o próprio procedimento apresentar com potencial complicação. O paciente apresenta-se recuperado, sem complicações.
24	2510-10	Uso de Heparina para cirurgia com circulação extracorpórea. Embora aumente a dose, não são atingidos os valores adequados de TCA. Quando atingidos e entra em CEC, os níveis de TCA caem novamente,

		obrigando dose adicional. Além da possibilidade de sangramento, outro problema observado é a vasoplegia que tem ocorrido em frequência maior, mesmo na ausência do sangramento aumentado. Dose de Heparina: 130mg (8 mg/Kg) Dose de Protamina: 130mg (1:1)
25	2521-10	Uso de heparina para cirurgia com circulação extracorpórea. Embora aumente a dose, não são atingidos os valores adequados de TCA. Quando atingidos e entra em CEC, os níveis de TCA caem novamente, obrigando dose adicional. Além da possibilidade de sangramento, outro problema observado é a vasoplegia que tem ocorrido em frequência maior, mesmo na ausência do sangramento aumentado. Dose de heparina: 230mg (6,5 mg/kg) dose de protamina: 230mg (1:1)
26	2525-10	Uso de heparina para cirurgia com circulação extracorpórea. Embora aumente a dose, não são atingidos os valores adequados de TCA. Quando atingidos e entra em CEC, os níveis de TCA caem novamente, obrigando dose adicional. Além da possibilidade de sangramento, outro problema observado é a vasoplegia que tem ocorrido em frequência maior, mesmo na ausência do sangramento aumentado. Dose de heparina: 90mg (16 mg/kg) dose de protamina: 90mg (1:1)
27	2531-10	Uso de heparina para cirurgia com circulação extracorpórea. Embora aumente a dose, não são atingidos os valores adequados de TCA. Quando atingidos e entra em CEC, os níveis de TCA caem novamente, obrigando dose adicional. Além da possibilidade de sangramento, outro problema observado é a vasoplegia que tem ocorrido em frequência maior, mesmo na ausência do sangramento aumentado. Dose de heparina: 650mg (11,2 mg/kg) dose de protamina: 350mg (54% da dose plena).
28	2542-10	Uso de heparina para cirurgia com circulação extracorpórea. Embora aumente a dose, não são atingidos os valores adequados de TCA. Quando atingidos e entra em CEC, os níveis de TCA caem novamente, obrigando dose adicional. Além da possibilidade de sangramento, outro problema observado é a vasoplegia que tem ocorrido em frequência maior, mesmo na ausência do sangramento aumentado. Dose de heparina: 1330mg (14 mg/kg) dose de protamina: 850mg (2/3 da dose plena)
29	0862-10	Após dose inicial para heparinização plena o paciente não atingiu níveis adequados para início de circulação extracorpórea sendo necessária dose adicional de heparina.
30	0471-11	Paciente em pós-operatório de Cirurgia Cardíaca, heparinizado durante a circulação extracorpórea, apresentando sangramento acima do normal, com risco de morte, com causa cirúrgica excluída, relacionada ao uso da heparina.
31	0472-11	Paciente em pós-operatório de Cirurgia Cardíaca, heparinizado durante a circulação extracorpórea, apresentando sangramento acima do normal, com risco de morte, com causa cirúrgica excluída, relacionada ao uso da heparina.
32	0474-11	Paciente em pós-operatório de Cirurgia Cardíaca, heparinizado durante a circulação extracorpórea, apresentando sangramento acima do normal, com necessidade de reoperação seguido de óbito.

Fonte: Autora.

APÊNDICE G

Descrição dos eventos dos 87 formulários de notificação sem o uso do sistema de Circulação Extracorpórea notificadas nos anos de, Notivisa, Brasil, 2008 a 2011.

N°	Paciente	Descrição do evento
01	1645-08	O paciente chegou ao hospital João XXIII, no dia 11/01/08, devido a um trauma contuso por capotamento de caminhão. Teve sepse de foco pulmonar, SADA, Insuficiência Renal Aguda e choque pirogênico após a hemodiálise. No dia 01/02/08, o paciente apresentou hiperemia com pequenas pústulas em várias regiões do corpo durante a hemodiálise deste dia. Já nos dias 19 e 20/02, apresentou lesões eritemo-escamosas em dorso, abdome e pescoço.
02	1779-08	Paciente apresentando sangramento intenso pelo cateter duplo lumen, mucosa hipocorada, hipotenso, edema de face.
03	0205-08	Paciente apresentou prurido pelo corpo, eritema nas mãos e pernas com pápulas e corpo dolorido.
04	0026-08	Suspeita de ineficácia terapêutica. Usualmente se utiliza 10.000 UI e o TCA deverá ficar entre 300-350 segundos. Neste caso foi necessário aumentar a dose para atingir os valores de referência.
05	1060-08	Os cateteres de duplo lúmen e os permecoths apresentaram episódios freqüentes de obstrução por coagulação com perda do implante. Não é a primeira ocorrência com a utilização dessa marca. Com outra marca não tinha problemas.
06	1064-08	Os cateteres de duplo lúmen e os permecoths apresentaram episódios freqüentes de obstrução por coagulação com perda do implante. Não é a primeira ocorrência com a utilização dessa marca. Com outra marca não tinha problemas.
07	1069-08	Os cateteres de duplo lúmen e os permecoths apresentaram episódios freqüentes de obstrução por coagulação com perda do implante. Não é a primeira ocorrência com a utilização dessa marca. Com outra marca não tinha problemas.
08	1076-08	Os cateteres de duplo lúmen e os permecoths apresentaram episódios freqüentes de obstrução por coagulação com perda do implante. Não é a primeira ocorrência com a utilização dessa marca. Com outra marca não tinha problemas.
09	1082-08	Os cateteres de duplo lúmen e os permecoths apresentaram episódios freqüentes de obstrução por coagulação com perda do implante. Não é a primeira ocorrência com a utilização dessa marca. Com outra marca não tinha problemas.
10	1086-08	Os cateteres de duplo lúmen e os permecoths apresentaram episódios freqüentes de obstrução por coagulação com perda do implante. Não é a primeira ocorrência com a utilização dessa marca. Com outra marca não tinha problemas.
11	1088-08	Os cateteres de duplo lúmen e os permecoths apresentaram episódios freqüentes de obstrução por coagulação com perda do implante. Não é a primeira ocorrência com a utilização dessa marca. Com outra marca não tinha problemas.
12	1635-08	Coagulação no material.
13	0206-08	Paciente em uso de interferon, apresentando tosse produtiva e hemoptóicos, ECG com padrão S1O3T3 recebendo heparinização por TEP/TVP sem melhora, suspeita ineficácia.
14	0521-08	Paciente internada com diagnóstico de encefalopatia herpética. Com rebaixamento do nível de consciência, em uso de heparina, evoluiu para óbito por embolia pulmonar, suspeita de ineficácia do medicamento.
15	2818-08	Suspeita-se de inefetividade terapêutica da Heparina que levou a formação de um coágulo, este despreendeu-se e causou obstrução da coronária, culminando em um infarto.
16	2859-08	Paciente, que fazia uso de heparina, apresentou sangramento exacerbado. Usou a Heparina produzida pela Roche durante anos sem problemas. Voltou a usar, na última semana, a Heparina produzida pela Roche e não teve mais problemas.
17	0938-08	Criança de 1 ano de idade, portador de Tirosinemia e Cirrose foi submetida à Transplante Hepático há dois meses e meio e evoluiu com Trombose de Artéria

		Hepática e perda do enxerto. Em 03/09/2008 foi submetida à retransplante e iniciada Heparinização contínua, com dose de 12 U/kg/hora para prevenir nova Trombose e apresentava exames laboratoriais com coagulação normal. A criança vinha evoluindo bem, com boa função hepática, consciente e já em programação de alta da UTI quando apresentou súbito rebaixamento do nível de consciência, pupilas médio fixas e fontanela pulsátil e evoluiu a óbito em 3 horas e meia, não sendo possível a confirmação da hipótese diagnóstica de sangramento do sistema nervoso central secundária a heparinização, embora, tenhamos controle do TTPA com relação de 1,89 duas horas antes do evento. Frente aos problemas descritos com a utilização das formulações de Heparina disponíveis no mercado, julgamos poder haver relação
18	1717-08	Paciente apresentou hemorragia após administração de Heparina subcutânea
19	2816-08	Ao término da angioplastia com stent, paciente apresentou tremores, náusea, vômito e hipotensão (trombose de stent). O TCA = 217 seg. Feito + 1 ml de heparina (o paciente já havia recebido 2 ml de heparina) e TCA = 217 seg. Aplicado 500mg de hidrocortisona e 1 ampola de metoclopramida ev e a coronária foi dilatada.
20	0194-08	Paciente apresentou vasoplegia após administração de heparina (500UI/Kg) comprovada por parâmetros hemodinâmicos. Com o uso de fármacos (corticosteroide, dipiridamol e norepinefrina), o paciente estabilizou hemodinamicamente, sem nenhuma outra intercorrência.
21	0495-08	Adolescente com HD de Loin Pan Hematuric Síndrome, em uso de vários analgésicos. Durante a internação de 16/09 a 02/10 apresentou flebites, sendo observadas pós heparinização do cateter periférico curto, com sinais de hiperemia e formação de estria no trajeto do vaso. Ao suspender a heparinização e optar pela sorolização do acesso periférico, obteve-se melhor resposta.
22	1481-08	Paciente foi submetida a um cateterismo e para realização do mesmo foi utilizado 8000 UI de heparina, esperava-se um tempo de coagulação ativado (TCA) maior ou igual a 200 segundos mas o resultado do TCA foi dentro da normalidade, isto é um resultado compatível com o de uma pessoa não coagulada. Após o procedimento que ocorreu no dia 21/09/2008 paciente foi transferida para o CTI, recebendo abciximab e apresentando hematoma importante em membro superior direito. No dia 25/09/2008 passou a receber heparina para hemodiálise venosa contínua. 26/09/2008 apresentando sangramento de orofaringe, sendo transfundido 600 mL de plasma fresco congelado; no dia seguinte ainda apresentava sangramento de vias aéreas superiores - evoluiu com hipotensão severa, necessitando de doses crescentes de noradrenalina, sem resposta pressórica adequada, acabou por evoluir com TV sustentada a seguir com queda importante de índice cardíaco, SVO2 e pressão intra-arterial. Não respondeu a cardioversão elétrica, evoluindo com parada cardio-respiratória, recebeu manobras de ressuscitação por 30 minutos, mas culminou com assistolia e óbito.
23	1490-08	Paciente recebeu 10.000UI de heparina para realizar angioplastia primária, tinha como objetivo alcançar tempo de coagulação ativado de 200 segundos, mas o valor encontrado foi compatível com um paciente não coagulado. Após o procedimento que ocorreu no dia 20/09/2008, paciente apresentou discreto hematoma em sítio de punção de femoral direita, relato do hematoma até 27/09 sem sangramento ativo. 27/09/2008 relato de hiperemia leve da gengiva em local de inserção de prótese dentária, hematoma leve na raiz da coxa direita em membro inferior direito.
24	1664-08	Paciente internado para estudo angiográfico e possível tratamento da estenose grave origem artéria carótida interna esquerda. Realizou angioplastia no dia 25/09/2008, com implante de stent. Posicionado introdutor em artéria femoral direita. Realizado controle angiográfico da circulação intracraniana que mostrou potência de toda circulação cerebral, sem evidenciar fenômenos tromboembólicos. Heparinização pré-procedimento: 12.000UI de heparina no total, isto é, após administração de doses sucessivas com o objetivo de alcançar um tempo de coagulação ativada (TCA) maior ou igual a 200 segundos. TCA1 = 108 segundos (após bolus de 5.000 UI de heparina) TCA 2 = 166 seg e TCA 3 = 194 seg. Paciente foi encaminhado ao CTI onde foi retirado o introdutor,

		apresentou sangramento aumentado em sítio de punção, no outro dia de manhã, relato de paciente sonolento, tendendo à hipotensão sendo administrado volume; hemoglobina 11,9 prévea de 14 g/dL. 27/09/2008 Paciente recebeu alta hospitalar, deambulando sem apoio, ponto de punção femural sem hematomas.
25	1729-08	Paciente internado em 22/09/2008 para estudo angiográfico da circulação cerebral por via femural direita. Relato de dispnéia há meses com piora nas últimas 24 horas, com dor torácica ventilatório-dependente. Troponina 5,75 mcg/L. Encaminhado à hemodinamica onde foi realizado cateterismo cardíaco esquerdo, coronariografia, ventilografia esquerda, aortografia torácica; colocado 02 stents convencionais. Heparinização pré-procedimento: total de 10.000 UI de Heparina; com o objetivo de atingir um tempo de coagulação ativado (TCA) maior ou igual a 200 segundos - TCA1: 186 segundos, após uma segunda dose de heparina o TCA que deveria ter aumentado foi para 176 segundos. Paciente admitido no CTI pós-procedimento com cateter de punção sem sinais de hematomas. Paciente evoluiu com queda de hemoglobina e melena; realizado endoscopia que mostrou cicatrizes bulbares e lesão aguda de mucosas gástrica e duodenal com sinais de sangramento recente. Paciente recebeu um total de 600 mL de concentrado de hemácias. 26/09/2008 Apresentou nova queda de hemoglobina 11,4 --> 8,5, sem apresentar melena. Paciente ainda se encontra no CTI.
26	1730-08	Paciente apresentava queixa de dores torácicas no último mês 04 episódios, tendo sido o último na madrugada do dia 12/09/2008; paciente foi acordado devido às dores em aperto em região retroesternal e irradiando para região interescapular. Refere que a dor apresentou remissão espontânea após 3 horas de duração, tendo retornado a dormir. Procurado hospital, realizado eletrocardiograma - sem alterações, enzimas cardíacas muito alteradas. Relato de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar prévios. Paciente obeso. Em uso crônico de varfarina, interrompida para procedimento, esperou-se até RNI igual a 1,0. Realizou cateterismo no dia 16/09/2008, procedimento sem intercorrências. Indicado angioplastia com implante de stent convencional, visto tratar-se de paciente com indicação crônica de anticoagulação com varfarina. Realizado angioplastia 19/09/2008 com heparinização pré-procedimento, utilizado um total de 13.000 UI de heparina com o objetivo de alcançar um Tempo de Coagulação Ativado maior ou igual de 200 seg, resultado de TCA = 140 seg (resultado compatível com paciente não anticoagulado). A lesão subtotal de coronária direita passou de 95% para zero com fluxo distal normal. Médico recomendou o uso de clopidogrel 75mg/dia por 30 dias e AAS 200mg/dia para sempre. Alta do CTI em 20/09/2008. 21/09/2008 relato de hematoma em região inguinal direita aproximadamente 5x7 cm.
27	1376-08	Suspeita de inefetividade terapêutica, não havendo o efeito anticoagulante da heparina como o esperado.
28	0154-08	Paciente com quadro de hérnia discal e neoplasia de colo de útero, refere prurido corporal e hematomas em todo o tronco momentos após uso de heparina subcutânea.
29	2535-08	Paciente 68 anos, teve trombose de artérias em perna, apesar de ter feito uso de 10.000 UI de heparina não fracionada. A paciente teve que fazer uso de estreptoquinase com risco de complicações hemorrágicas. Suspeita de inefetividade terapêutica. Produto Heparina F.
30	1565-09	Paciente apresentou angioedema facial(labial e periorbital) e cervical. Score 7/ causalidade provável/ severidade moderada
31	2026-09	Sangramento acima do normal durante cirurgia arterial.
32	0465-09	No dia 12/11/08 a contagem de plaquetas da paciente era 150.000 (VR150.000 - 450.000), no dia 14/11/08 a contagem de plaquetas foi 49.000, no dia 20/11/08 92.000, 22/11/08 145.000 e em 23/11/08 214.000. A paciente estava usando heparina no período de 14 a 23 de novembro. No dia 02/12 foi prescrito enoxaparina até o dia 11/12/08. No dia 04/12 a paciente apresentava uma plaqueta de 249.000 e no dia 05/12/08 de 116.000.
33	1196-	A paciente recebeu na forma injetável, na região abdominal, doses de heparina

	09	sódica, e havendo a presença de hematomas subcutaneos, passou-se a administrar a medicação no braço, onde também ocorreu hematoma.
34	0621-09	Paciente apresentou trombocitopenia durante a utilização de heparina sódica. No primeiro dia de utilização (27/02/09) do medicamento o paciente apresentava contagem de plaquetas de 110 mil/mm ³ , após três dias de utilização (01/03/09) esta contagem foi para 49mil/mm ³ .
35	1622-09	A paciente recebeu doses subcutanea na região abdominal e apresentou hematomas. Posteriormente administrou-se no braço, e a paciente apresentou da mesma forma, hematomas.
36	0975-09	Paciente portadora de trombose, com necessidade de anticoagulação terapêutica. Após 1 dia de início do tratamento com heparina não fracionada Heptar, o ratio (TTPA), além de não demonstrar a anticoagulação, não foi responsivo ao aumento de dose e realização do medicamento em bolus.
37	2194-09	Paciente recebeu quimioterápico e foi heparinizado o catéter conforme a rotina (1 mL de heparina + 9 mL de água) e dispensado a paciente que mora em Porecatu - PR (+/- 1 hora de viagem). A paciente ligou dizendo que o catéter começou a sangrar intensamente e que o sangue encharcou o sutian e toda a blusa. O sangramento cessou após compressão rigorosa no local, segundo informação da paciente.
38	2477-09	Após heparinizar o porth-acath, conforme rotina (1 mL de heparina + 9 mL de água) foi retirado a agulha do local. Em seguida, iniciou o sangramento em grande quantidade, necessitando permanecer com compressão no local por aproximadamente 10 minutos, até cessar o tratamento.
39	2884-09	Heparina não anticoagula como o esperado. Controle de exames de 6/6 hs com resultados alterados
40	0305-09	Ineficácia do anticoagulante relacionado aos resultados de exame OBS recebendo ranitidina VO, acidofolico VO; complexobvo; anfotericina b EV; propanolol VO;anlodipina VO;atensina VO; enalapril VO; omeprazol VO; morfina EV.
41	2104-09	Paciente portadora de Hipertensão Arterial Sistêmica, Asma e Hipotireoidismo foi admitida no Hospital Mater Dei no dia 19/07/2009 relatando início súbito de hemiparesia direita, dificuldade de marcha e confusão mental de duração de aproximadamente 3 horas com melhora espontânea, concomitante cefaléia. Foi realizado TC crânio que evidenciou hipodensidade cerebelar, encaminhada em seguida ao CTI do Hospital. Aos exames: Pressão Intra-arterial: 210/110 mmHg, Frequência Cardíaca: 107 bpm e Frequência Respiratória: 25 irpm. Desde o dia 20/07/2009, paciente faz uso do medicamento Heparina 500 UI via Intra-arterial, porém no dia 16/10/2009, paciente apresentou hemorragia em colostomia. O medicamento suspeito foi suspenso no mesmo dia e a reação se finalizou. O medicamento suspeito é potencialmente causador da reação adversa descrita.
42	0348-09	Paciente portadora de Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Obesidade, Hipertensão Arterial Sistêmica, Nefropatia diabética, diarreia crônica e Insuficiência Cardíaca Congestiva Diastólica Grau I foi admitida no Hospital Mater Dei no dia 09/11/2009 com quadro de dispnéia, paciente relata que vem apresentando quadro de diarreia crônica há mais de um ano, com evacuações 4-6/dia fezes líquidas sem restos alimentares, gordura, sangue, muco, pus. Inclusive à noite e com incontinência fecal. No dia 01/12/2009 a paciente apresentou Hipercalemia K sérico = 5,3 mmol/L (VR: 3,7 a 5,0 mmol/L), com melhora progressiva no dia 03/12/2009, K sérico = 5,0 mmol/L. Em tratamento com Sorcal 30 g Via Oral desde o dia 02/12/2009. O medicamento suspeito é a Heparina 25.000 UI/5 mL Via Subcutânea (iniciado dia 21/11/2009 e suspenso dia 30/11/2009). Tal medicamento é potencialmente causador de tal reação adversa.
43	0501-09	Durante procedimento de Angiografia Cerebral, heparina não anticoagulou de forma adequada, ocasionando perda de material. OBS: Medicamento substituído por outra marca
44	0510-09	Durante procedimento de Angiografia Cerebral, Heparina não anticoagulou de forma adequada, ocasionando perda de material. Ocorreram diversos casos. Mediicamento substituído por outra marca.

45	0819-09	Após a administração de heparina endovenosa os pacientes relataram tremores, frio, sudorese e hipotensão.
46	1689-10	Paciente consultou na Emergência por dor abdominal, realizou eco abdominal que evidenciou hematoma de parede abdominal e KTTTP de 56 segundos. Foi orientada à analgesia. Paciente retorna na madrugada com cefaléia de forte intensidade, associada a náuseas e vômitos. Realizou TC de crânio que evidenciou sangramento difuso de fosso posterior, com algum grau de hidrocefalia mais edema cerebral difuso (Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico). Paciente iniciou manitol e correção de KTTTP com protamina. Paciente estava em acompanhamento com Reumatologia devido à Esclerose Lupóide. Também, junto à equipe de Cirurgia Plástica paciente estava aguardando uma mamoplastia. A mesma foi orientada pela equipe de cirurgia plástica fazer uso de heparina 50 000 UI subcutânea. "Evolução no Prontuário: paciente utilizou heparina de forma errada de 5000 ui de 12/12 horas. utilizoun 25000 UI de 12/12 horas." Apenas usava ácido acetilsalicílico de 100 mg que foi suspenso nos últimos sete dias, prévios a esta internação. Paciente teve alta no dia 29/01/2010 com melhora dos sintomas.
47	3021-10	Paciente vítima de acidente automobilístico com fratura de femur esquerdo
48	1698-10	Paciente evoluiu com plaquetopenia, após início de terapia medicamentosa com Heparina .
49	1713-10	Suspeita de Plaquetopenia por uso de Heparina.
50	1734-10	Suspeita de Plaquetopenia pelo uso de Heparina.
51	1737-10	Suspeita de Plaquetopenia pelo uso de Heparina.
52	1834-10	Após início da infusão de solução de heparina por BIC, paciente iniciou quadro de placas eritematosas extensas e avermelhadas em região torácica e cervical.
53	2317-10	Ineficácia da Heparina. A estabilidade da solução preparada era de 24 h. Foi alterado a estabilidade para 4 h, melhorando a coagulação.
54	2341-10	Paciente evoluindo com sangramento e plaquetopenia intensa após administração de heparina 5000 UI SC 8/8h. obs: lista de ação adotada: medicação suspensa.
55	1539-10	A heparina não atingiu o tempo de coagulação mínimo e seguro para circulação extracorpórea, no CTI o paciente evoluiu com sangramento, instabilidade hemodinâmica e óbito.
56	1570-10	A heparina não apresentou o tempo de coagulação ativado adequado para a circulação extracorpórea.
57	1616-10	Foi feito a dose plena (4mg/kg) e o tempo de coagulação ativado não atingiu o tempo ideal (480 segundos), ficando em 296 segundos. Foi infundido mais 70mg para completar a dose de 5mg/kg, e após 18 minutos o TCA era de 380 segundos, impossibilitando o estabelecimento da circulação extracorpórea, obrigando-nos a mudar o plano cirúrgico e converter a operação para revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea.
58	1877-10	Na aspiração de medula óssea realizada no centro cirúrgico utiliza-se heparina na medula coletada e observamos que foi necessário a utilização de quantidade maior que o utilizado e mesmo assim houve formação de coágulos.
59	2584-10	Pacientes em uso de Heparina tiveram sangramento
60	1602-10	No dia 05 de Novembro de 2010 a paciente Maria da Luz Lima Martins submeteu-se a angioplastia coronariana no Hospital do Coração de Natal fazendo uso de heparina sódica,após sua administração realizou-se TCA o qual apresentou resultado inferior ao esperado,foi então administrado reforço chegando a uma dose total de 12,300 ui sem obtenção de sucesso na terapeutica.
61	0277-10	Paciente, em uso de Heparina apresentou sangramento grave.
62	0305-10	Paciente, em uso de Heparina apresentou sangramento grave.
63	2788-11	Paciente ao ser heparinizado sistemicamente já há formação de trombose e necrose após 20-15minutos.

64	0643-11	Médico e enfermeira do setor de Hemodinâmica relatam que após a mudança da compra de Heparina Injetável para o Laboratório Eurofarma tem-se observado coágulos na via de acesso quando submetem o paciente ao cateterismo, colocando em risco o paciente.
65	2165-11	Observado que em uso de heparina, durante o procedimento de hemodiálise, tem-se apresentado ocorrências como coagulação do sistema de diálise, obstrução de cateteres, ocasionando a troca do mesmo e aumento da dose administrada.
66	2168-11	Observado que em uso de heparina, durante o procedimento de hemodiálise, tem-se apresentado ocorrências como coagulação do sistema de diálise, obstrução de cateteres, ocasionando a troca do mesmo e aumento da dose administrada.
67	2206-11	Observado que em uso de heparina, durante o procedimento de hemodiálise, tem-se apresentado ocorrências como coagulação do sistema de diálise, obstrução de cateteres, ocasionando a troca do mesmo e aumento da dose administrada.
68	2207-11	Observado que em uso de heparina, durante o procedimento de hemodiálise, tem-se apresentado ocorrências como coagulação do sistema de diálise, obstrução de cateteres, ocasionando a troca do mesmo e aumento da dose administrada.
69	0587-11	Trata-se de paciente que iniciou há aproximadamente 20 dias com quadro de cansaço que evoluiu com tosse produtiva, com raias de sangue há 2 dias antes do início da internação, quando esteve no Pronto Atendimento do hospital Mater Dei, no dia 14/03, com diagnóstico possível de pneumonia, sendo prescrito Clavulin, Omeprazol e Antihistamínico. Paciente retornou sem melhora do quadro, com prostração, náusea e vômitos. Referiu hiporexia e sudorese noturna. Sem febre. Paciente foi encaminhada para internação na Unidade de Internação. Durante as primeiras 24 horas de internação, intercorreu à noite com dessaturação, prostração e piora do padrão respiratório e saturação de 90% com O2 a 5L/min e piora radiológica. Paciente foi encaminhada ao CTI. Admitida estável hemodinamicamente e respirando com auxílio de máscara facial a 10L/min. No dia 27/03 teve quadro de hipercalemia, com valor de potássio de 6,30 mmol/L, sendo a referência de 3,7 a 5,0 mmol/L, devido ao uso de Heparina 5000UI/ml, pela via intra arterial. Para tratamento foi utilizado o Sorcal ENV. 30g, por sonda nasointestinal, no dia 26/03. A reação melhorou evidenciando valor de potássio de 4,0 mmol/L. Reação está descrita em bula.
70	2246-11	Paciente apresentou trombocitopenia induzida por heparina.
71	1364-11	Paciente admitida em unidade de terapia intensiva com quadro de dispnéia acentuada, dor abdominal, edema e dor em MMII. Recebeu impressão diagnóstica de pneumonia, insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal aguda em HD e vasculite. Estava em uso de heparina não fracionada (5000UI SC 8/8h) e recebeu mais 5000UI durante sessão de hemodiálise, apresentando logo após o término da sessão, hemorragia importante pelo sítio da punção, mas sem gengivorragia ou em outro sítio observável. Realizada suspensão temporária da heparina não fracionada e administrado protamina IV, com reversão do quadro e estabilização hemodinâmica. nenhuma outra causa não medicamentosa foi associada ao evento.
72	2233-11	observado que a medicação não apresentou seu efeito farmacológico.
73	2491-11	Paciente em uso de medicamentos apresentou rush cutâneo: eritema e prurido
74	3159-11	paciente apresentou epistaxe, náuseas e vômitos com sangue
75	3905-11	Paciente apresentou hematúria após iniciar uso de Heparina EV, sumindo o sintoma após a suspensão do uso do medicamento.
76	1623-11	Paciente lúpica, 25 anos fazendo uso de heparina 10.000UI 12/12hs (iniciou heparina: 02/06/2011), com histórico de 3 perdas anteriores de gestação por trombose venosa profunda e tromboembolismo; internou com 28 semanas com dor de grande intensidade na região mesogástrica e hipogástrica com placenta grau I.

		Há um mês a paciente trocou o laboratório da heparina para Hemofol, do laboratório Cristália e a médica suspeitou de ineficácia, pois a paciente apresentou quadro de trombose placentária. Dentre os lotes utilizados estão os 10042607, 10042606 e 10042605.
77	1695-11	Paciente apresentou hematúria em sonda vesical de demora.
78	1758-11	Paciente evoluiu com suspeita de ineficácia de heparina, obstruindo o cateter central.
79	2333-11	A paciente apresentou plaquetopenia (reação de entrada)
80	0683-11	Paciente evoluiu com suspeita de ineficácia, devido a perda contínua de capilar para hemodiálise.
81	0694-11	Paciente evoluiu com suspeita de ineficácia, pois houve aumento considerável da dose.
82	0735-11	Paciente evoluiu com suspeita de ineficácia, pois necessitou de aumento considerável da dose.
83	1037-11	Paciente evoluiu com suspeita de ineficácia pela perda contínua de capilar para hemodiálise.
84	0419-11	Paciente apresentando obstrução contínua do cateter, mesmo com administração pura de heparina no lúmen. na primeira vez que obstruiu o cateter, foi utilizado <i>streptoquinase</i> para desobstrução após hemodiálise, preenchido lúmen com heparina pura no retorno da sessão, apresentou nova obstrução do cateter, desta vez utilizado actylise para desobstruir. Realizou hemodialise e novamente preencheu o lúmen com heparina pura. Hoje ao retornar, cateter estava obstruído e teve que ser retirado. Nesta paciente só foi utilizado heparina B.
85	1175-11	Utilizando o medicamento de maneira correta, houve coagulação do sistema e obstrução do cateter.
86	1179-11	Utilizando o medicamento de maneira correta, houve coagulação do sistema e obstrução do cateter.
87	2322-11	Durante procedimento de mielograma, o material coletado coagulou com facilidade mesmo com o uso de anticoagulante.

Fonte: Autora.

APÊNDICE H

Medicamentos de uso concomitantes

Paciente	Medicamentos Concomitantes
1645-08	clonazepam+propranolol+dipirona+ranitidina+nifedipeno
0205-08	Cortiston+Seretide+Clexane
0026-08	Ebix+fluoxetina+sinvastatina+glienclamida+enalapril+moduretic+amiodarona+selozok
0206-08	Trimetrexato+Cimetidina+Levofloxacino
0521-08	ciprofloxacino+aciclovir
0938-08	dipiradamol 75mg+Ganciclovir 500mg+Tacrolimus 1 mg+Vancomicina CP + pantoprazol40mg+ciprofloxacina + metilprednisolon+dipirona+nistatina+anfotericina
0984-08	ranitidina+dipirona+deslanosídeo+terbutalina+atropina+flumazenil+lidocaína+ci satracúrio+sevoflurano+albumina+ondansetrona+furosemida+neostigmina+metilprednisolona+protamina+pantoprazol+cafazolina+fentalina+propofol+morfina+norepinefrina
0495-08	Tramadol + Metadona
1481-08	Hexabrix 320+sufentanila+midazolam+ácido acetilsalicílico+adenosina+mononitrato de isossorbida+clopidogrel+lidocaína+abciximabe
1490-08	diazepam+ranitidina+abciximabe+mononitrato de isossorbida+metoprolol+hidrocortisona
1664-08	diazepam+enoxaparina+clopidogrel+pravastatina+optiray+atropina+lidocaína+ácido acetilsalicílico
1729-08	Difenidramina+tirofibana+clopidogrel+midazolam+visipaque+mononitrato de isossorbida+ácido acetilsalicílico+Lidocaína
1730-08	Atropina+ácido acetilsalicílico+clopidogrelpropranolol+diazepam+telebrix coronar+visipaque+lipitor+captopril+clexane+mononitrato de isossorbida
1565-09	Metoclopramida+Prednisona+Dipirona+Furosemida+Nifedipino
0465-09	Ranitidina+Furosemida+Midazolam+Metoprolol+Norepinefrina
0621-09	Diazepam+Amitriptilina+Citoneurin+Ranitidina
2884-09	Aspirina
2104-09	Ácido Valpróico+Cetamina+Levotiroxina+ácido Acetilsalicílico+Omeprazol+Dobutamina+Pravastatina
0348-09	Metoprolol+Dipirona+Dermodex+Insulina regular+metoclopramida+Insulina NPH+Alprazolam+Omeprazol+Metildopa
1698-10	Dipirona+Fluconazol+Dormonid+Pidomag+KCL Xarope+Haldol+Tazocin+Levaquin+Diazepam+Hidrocortisona+Fenanil+Hidralazina
1713-10	Amiodarona+Noradrenalina+Dipirona+Insulina+Vasopressina+Fentanil+Clartromicina+Plasil enzimático+Dormonid+Rocefin+Hidrocortisona.

1734-10	Piperacilina+Dipirona+Plasil enzimático+Omeprazol
1737-10	Propranolol+Metoprolol+Plasil enzimático+Gluconato de cálcio+BIC NA 8,4%+Tramadol
1834-10	Dipirona+metoclopramida+ranitidina
2341-10	Vancomicina+Hidrocortisona+Haloperidol+ranitidina+Levotiroxina+Insulina R+Fentanila+Captopril+furosemida+Piperacilina
1878-10	Fentalina+Dexametasona+Furosemida+Brometo de pancuronio+Nitroprusseto de sódio+Midazolam+Didenidramina+Amicacina+Cefalexina+Protamina+ácido acetilsalicílico+lidocaina
2788-11	Morfina+Amitriptilina+Sibutramina+AAS+Carbamazepina+Estreptoquinase
0587-11	Salbutamol+Remifentanila+Enoxaparina+Levotiroxina sódica
2246-11	Trental+sinvastatina+AAS+Novalgina+Zofran+cipramil+Rivotril+Pantozol+cloreto de potássio+Dalacin C e DalacimmV + Ceftriaxona.
1364-11	Captopril+Omeprazol+Polimixina B+Amitriptilina+Metoclopramida
2491-11	dipirona+Nalbufina+dexclorfeniramina+diazepam+insulina+fluoxetina+Glicose
1623-11	Hidroxicloroquinona
1695-11	Ciproterona+Carvedilol+ranitidina+hidroclorotiazida+metoclopramida+losartana+anlodipino+dipirona
1758-11	Vitamina C+Complexo B
0683-11	Vitamina C+Complexo B
0694-11	Vitamina C+Complexo B
0735-11	Vitamina C+Complexo B
1037-11	Vitamina C+Complexo B
0419-11	Vitamina C+Complexo B

Fonte: Autora.

APÊNDICE I

Alguns comentários dos avaliadores sobre a qualidade do preenchimento dos formulários classificados como “Ignorado” em relação a análise da relação causal entre o uso do medicamento e o evento adverso.

“Dados insuficientes para análise.”

“Dados extremamente incompletos não nos permitem concluir o caso.”

“Relação causal na dependência de mais informações.”;

“História clínica incompreensível”

“(…). A descrição da história clínica realizada pelo notificador não permite análise causal correta.”

“Reação prevista em bula e na literatura científica relacionada ao medicamento. Faltam dados para concluirmos o caso, como por exemplo, o grau de plaquetopenia alcançado para avaliarmos se o caso é grave ou não. também não foi especificado o tempo entre o uso do medicamento e o surgimento do sinal.”

“Reação prevista em bula e na literatura científica relacionada ao produto. Faltam dados para concluirmos o caso, como dose utilizada, tempo de uso do medicamento, a relação temporal para surgimento do sintoma, os níveis de plaquetas atingidos”.

“Faltam dados para concluirmos o caso, como medicamentos utilizados concomitantemente, pois é sabido que uma gama de medicamentos podem interferir no tempo de coagulação. Quais os índices dos coagulogramas deste paciente?”

“Reação grave, não prevista em bula ou na literatura científica relacionadas ao produto. Faltam dados para concluirmos o caso, como dose da medicação utilizada, peso do paciente, TAP antes e após o uso da heparina “.

“Faltam dados para concluirmos tratar-se de inefetividade ao medicamento, como dose utilizada, condições de armazenamento da medicação, detalhes quanto à administração.”

“Reação esperada e prevista para a medicação. O evento descrito na história clínica não condiz com o evento adverso assinalado. Faltam dados para concluirmos o caso, como dose utilizada, posologia utilizada, INR antes e após o uso da medicação, relação temporal entre uso da medicação e o surgimento do suposto evento adverso.”

“Notificador, favor ao notificar fornecer narrativa completa. Notificador, favor notificar quando de posse de todos os dados necessários para a investigação. Notificador, favor descrever no campo previsto para serem listadas as reações adversas todas aquelas descrita na história clínica.”

Fonte: Autora.

ANEXOS

ANEXO A**Memorando nº127/2011/GFARM**

DATAVISA

Expediente: 64.2252/11-6Data: 03/08/2011

GFARM/NUVIG/ANVISA/MS

Mem. 127/2011 – GFARM/NUVIG/ANVISA

Em 03 de Agosto de 2011.

À Coordenação de Pesquisas e Ensaios Clínicos – COPEM

Assunto: Solicitação de autorização para realização de pesquisa no banco de dados do Notivisa.

1. Em referência ao memorando recebido por este Núcleo, que trata da solicitação de autorização para realização de pesquisa de dissertação de mestrado a ser realizada pela servidora Maryangela Rezende Mascarenhas Santos, temos a informar que:
2. O NUVIG autoriza a utilização dos bancos de dados disponíveis pela solicitante conforme Código de Ética da Anvisa, inciso XV, Art 6º “guardar sigilo sobre assuntos de trabalho”;
3. Ressalta-se que, será concedido à solicitante o acesso aos mesmos ficando sob responsabilidade da usuária a consolidação das informações conforme seus entendimentos e necessidades.

Atenciosamente,

Giselle Silva Calado
 GISELLE SILVA CALADO
 Gerente de Farmacovigilância
 SIAPE 079236
 Gerente
 GFARMNUVIG/ANVISA

De acordo,

Maria Eugênia Carvalhaes Cury
 MARIA EUGENIA CARVALHAES CURY
 Chefe do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação
 e Investigação em Vigilância Sanitária

ANEXO B**Memorando nº204/2012/COPEM**

Expediente 0360067/R-1
 Em. 02/05/2012
 GESEF/GGMED/ANVISA



GERÊNCIA GERAL DE MEDICAMENTOS
 Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia
 Coordenação de Pesquisa, Ensaios Clínicos e
 Medicamentos Novos

Memorando nº. 204/COPEM/GESEF/GGMED/ANVISA

Brasília, 25 de abril de 2012

A Senhora Maria Eugênia Carvalhaes Cury

Chefe do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária- NUVIG.

Assunto: Informação sobre o cadastro do estudo na Plataforma Brasil e a equipe da pesquisa.

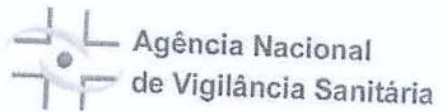
Eu, **Maryangela Rezende Mascarenhas Santos Mota**, após a autorização deste Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária-NUVIG, vide Memo. 127/2011/GFARM/NUVIG/ANVISA, expediente nº642051/11-6, de 03/08/2011, venho informar na qualidade de pesquisadora principal, que o Projeto de pesquisa intitulado “*PERFIL DE SEGURANÇA DAS HEPARINAS REGISTRADAS NO BRASIL*” encontra-se cadastrado na Plataforma Brasil e será avaliado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Londrina, CEP-UEL. Segue anexa a folha de rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, gerada pela Plataforma Brasil.

A equipe da pesquisa está composta pelo Orientador, o **Prof. Dr. Marco Antonio Stephano**, professor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo-USP e o Co-orientador o servidor **Marcelo Angelo Sacramento da Costa**, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária, graduado em Estatística.

Seguem anexos os Termos de Sigilo e Confidencialidade dos membros da equipe da pesquisa.


Maryangela Rezende Mascarenhas Santos Mota
 Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária

Maryangela R. M. S. Mota
 SIAPE 1520670

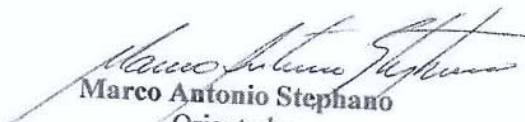


GERÊNCIA GERAL DE MEDICAMENTOS
Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia
Coordenação de Pesquisa, Ensaios Clínicos e
Medicamentos Novos

ANEXO I:

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO

Eu, **MARCO ANTONIO STEPHANO**, brasileiro, inscrito no CPF nº 694.703.247-49, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado "*PERFIL DE SEGURANÇA DAS HEPARINAS REGISTRADAS NO BRASIL*".


Marco Antonio Stephano
Orientador



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

GERÊNCIA GERAL DE MEDICAMENTOS
Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia
Coordenação de Pesquisa, Ensaios Clínicos e
Medicamentos Novos

ANEXO II:

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO

Eu, **Marcelo Angelo Sacramento da Costa**, brasileiro, inscrito no CPF nº 573.684.731-00, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado “*PERFIL DE SEGURANÇA DAS HEPARINAS REGISTRADAS NO BRASIL*”.

Marcelo A. S. Costa
Siape 11517464
Assessor
GABINETE GG/MED/ANVISA
Marcelo Angelo Sacramento da Costa
Co-Orientador

ANEXO C

Declaração de concordância dos serviços envolvidos e/ou de Instituição Co-participante.



Local, 07 de maio de 2012


Ilma. Sra. Profa. Dra. Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
Coordenadora do CEP/UEL


Senhora Coordenadora

Declaramos que nós do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária – NUVIG da Agência Nacional e Vigilância Sanitária - Anvisa , estamos de acordo com a condução do projeto de pesquisa “PERFIL DE SEGURANÇA DAS HEPARINAS REGISTRADAS NO BRASIL” sob a responsabilidade da servidora Maryangela Rezende Mascarenhas Santos Mota, utilizando o sistema o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária -NOTIVISA , tão logo o projeto seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, até o seu final em fevereiro de 2013.

Estamos cientes que as unidades de análise da pesquisa serão os formulários de Notificação de Eventos Adversos à Medicamento, preenchido por Profissional da Saúde, decorrentes do uso da heparina no período de 2008 a 2011, bem como de que o presente trabalho deve seguir a resolução 196/96 do CNS e complementares.

Atenciosamente,


Giselle Silva Calado
Gerente de Farmacovigilância


Maria Eugênia Carvalhaes Cury
Chefe do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

ANEXO D

Parecer Consubstanciado do CEP n°40088.

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Estadual de Londrina - UEL/ Hospital Regional do Norte do Paraná

PROJETO DE PESQUISA

Título: Perfil de Segurança das Heparinas Registradas no Brasil.

Área Temática:

Pesquisador: Maryangela Rezende Mascarenhas Santos

Versão: 2

Instituição: Mota

CAAE: 02657912.9.0000.5231

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA
(HOSPITAL UNIVER REGIONAL DO NORTE
PARANA))

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 40088

Data da Relatoria: 25/06/2012

Apresentação do Projeto:

O projeto intitulado " Perfil de Segurança das Heparinas Registradas no Brasil" trata-se de um estudo classificado como uma pesquisa documental indireta do tipo descritiva, transversal, retrospectiva com abordagem metodológica quali-quantitativa, que visa descrever o perfil de segurança das heparinas registradas no Brasil, no período de 2008 a 2011. Será feito uma análise de todas as notificações do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), decorrentes do uso das heparinas neste período.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever o perfil de segurança das heparinas registradas no Brasil, no período de 2008 a 2011.

Objetivo Secundário:

- Descrever e analisar os eventos adverso decorrentes do uso das heparinas nacionais utilizadas em cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea, no período de 2008 a 2011;
- Comparar a frequência da ocorrência de eventos adversos graves notificados ,entre os anos de 2008 a 2011, com o uso das diversas heparinas registradas;
- verificar a porcentagem (%) de eventos adversos "inefetividade terapêutica" das heparinas que foram classificados com a intensidade grave;
- Comparar o perfil de segurança das heparinas fabricadas com matéria-prima de origem bovina e porcina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Quanto a confidencialidade e sigilo das informações.

1. Do sujeito de pesquisa: A identidade dos pacientes contidas nos formulários de notificação serão mantidas em sigilo. Cada paciente será identificado com 6 dígitos XWZY-OO, onde os quatro primeiros dígitos correspondem aos números finais do número da notificação gerada no NOTIVISA, seguida dos dois números que correspondem ao ano da notificação. Exemplo: Notificação do datavisa: 2008.05.000322. O paciente será identificado por : 0322-08 2. Das empresas "Tamanho da Amostra no Brasil": 150 farmacêuticas detentoras dos registros das heparinas: As heparinas notificadas serão identidades por letras do alfabeto , exemplo: heparina A, heparina B,heparina C,heparina D ...e assim por diante.

Benefícios:

- Conhecer o perfil de segurança das heparinas registradas no Brasil, propiciando uma otimização da tomada de decisão do órgão regulador , médicos e Instituições de Saúde;
- De posse do resultado a respeito da caracterização do tipo de origem da heparina , bovina ou porcina, e as

reações adversas mais frequentes , será possível conhecer ou propor possíveis estratégias no processo produtivo para a pesquisa e desenvolvimento de heparinas mais seguras que os produtos registrados atualmente;
- Aumentar a segurança para o usuário durante o procedimento cirúrgico, já que a classe médica terá conhecimento prévio do perfil de segurança para as classes de heparina (porcina ou bovina).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa proposta tem relevância científica, e seus resultados trarão grande benefício acerca de assunto carente de informações. Mesmo se tratando de um estudo de dados, o resultado final propiciará informações pertinentes para a elaboração de informações mais seguras sobre as heparinas utilizadas na clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de Sigilo e Confidencialidade esta adequado.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo em vista que a proponente atendeu as solicitações das pendências, consideramos o parecer aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

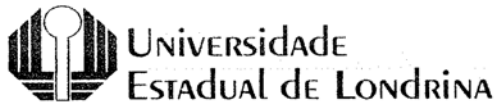
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 20 de Junho de 2012

Assinado por:

Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli

ANEXO E**Ata de Defesa de TCC**

201113020223

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM TOXICOLOGIA APLICADA À VIGILÂNCIA SANITÁRIA**

ATA DE DEFESA DE TCC

Aos 13 dias do mês de maio do ano de 2013, na sala 7, Bloco E, da ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, às 13h e 30 min, reuniu-se a Banca Examinadora homologada pelo Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária, composta pelo Prof. Dr. Marco Antônio Stephano, Prof. Dr. Paulo Antônio de Souza Mourão e Prof. Dr. Rafael Mota Pinheiro. A reunião teve por objetivo julgar o trabalho da estudante MARYANGELA REZENDE M. SANTOS sob o título: "OS EVENTOS ADVERSOS DAS HEPARINAS REGISTRADAS NO BRASIL: UMA ANÁLISE DO SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÕES PARA A VIGILÂNCIA SANITÁRIA." Os trabalhos foram abertos pelo professor Dr. Marco Antônio Stephano. A seguir, foi dada a palavra à estudante para apresentação do trabalho. Cada examinador arguiu a Mestranda, com tempos iguais de arguição e resposta. Terminadas as arguições, procedeu-se ao julgamento do trabalho, concluindo a Banca Examinadora por sua Aprovação. Nada mais havendo a tratar, foi lavrada a presente ata, que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

O estudante deverá reformular seu trabalho conforme estabelecido no Artigo 58 do Regulamento dos Programas de Pós-graduação *Stricto sensu*, no prazo de 30 (trinta) dias:

() SIM (X) Não

Se houver alteração no título do trabalho, informar o novo título abaixo:

Obs.: Este documento não deve conter rasuras ou corretivo e deve ser preenchido de forma legível.

Londrina, 13 de Maio de 2013.

PRESIDENTE:

Prof. Dr. Marco Antônio Stephano USP

Handwritten signature of Marco Antônio Stephano.

TITULARES:

Prof. Dr. Paulo Antônio de Souza Mourão UFRJ

Handwritten signature of Paulo Antônio de Souza Mourão.

Prof. Dr. Rafael Mota Pinheiro UNB

Handwritten signature of Rafael Mota Pinheiro.