

**Título:** Subtítulo  
Fabiana Rossi Varallo  
Patricia de Carvalho Mastroianni

**Como citar:**

MASTROIANNI, Patrícia de Carvalho; VARALLO, Fabiana Rossi. Aspectos regulatórios e rastreamento de eventos adversos. *In*: MASTROIANNI, Patrícia de Carvalho; FORGERINI, Marcela (org.). **O cuidado e a prescrição farmacêutica**. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2023. p. 93-130. DOI: <https://doi.org/10.36311/2023.978-65-5954-353-3.p93-130>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

## 2.1. ASPECTOS REGULATÓRIOS E RASTREIO DE EVENTOS ADVERSOS

*Fabiana Rossi Varallo*

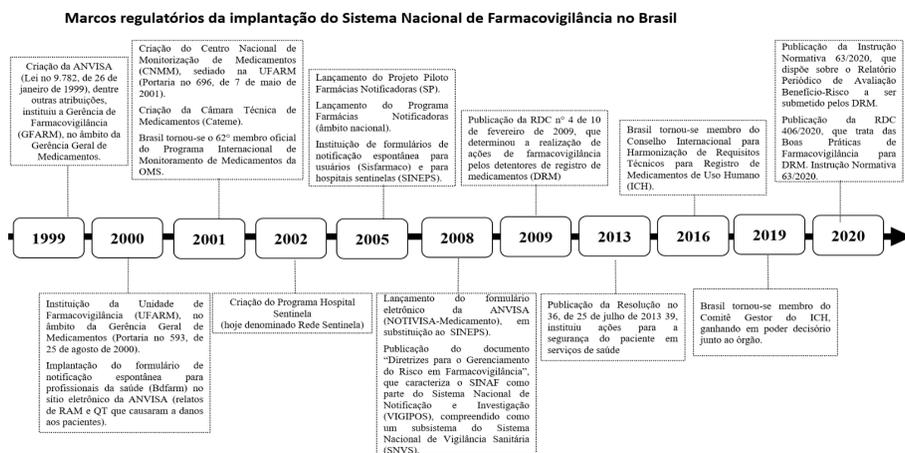
*Patricia de Carvalho Mastroianni*

### FARMACOVIGILÂNCIA

No Brasil as primeiras iniciativas na regulamentação da farmacovigilância datam da década de 1970, as quais foram consideradas infrutíferas, de acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (2002). Os fatores que impulsionaram o desenvolvimento das atividades de farmacovigilância no país podem ser, didaticamente, divididos em nacionais e internacionais (VARALLO; MASTROIANNI, 2013). No âmbito nacional, citam-se a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (BRASIL, 1999), do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) (BRASIL, 2001), do projeto

Rede Sentinela; as publicações da Política Nacional de Medicamentos (BRASIL, 1998) e da RDC Nº 4 de 10 de fevereiro de 2009 (BRASIL, 2009a) e Portaria CVS Nº 5 de 5 de fevereiro de 2010 (CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010). Do ponto de vista internacional, as estratégias estruturadas para possibilitar a análise da efetividade, segurança e qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado foram a inserção do Brasil como membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamento da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2001 (FIGURA 1).

**Figura 1.** Marcos regulatórios da implantação do Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil.



Fonte: elaborado pelas autoras (2022).

A fundação da Anvisa, em 1999 (BRASIL, 1999) possibilitou a ampliação e estruturação da rede farmacovigilância brasileira, por meio da consolidação de uma estrutura organizacional, a Unidade de Farmacovigilância (UFARM). A UFARM implantou e coordena o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV). Tal fato colaborou na implementação das diretrizes descritas na Política Nacional de Medicamentos no Brasil (MASTROIANNI; VARALLO, 2013) (FIGURA 1).

Em 2001, com a publicação da Portaria do Ministério da Saúde Nº 696 (BRASIL, 2001), que instituiu o CNMM, deu-se o marco legal para a coleta de informações relativas à farmacovigilância. Iniciou-se, portanto, as atividades do SINFAV, lotado na UFARM (FIGURA 1). Fundamentalmente, a estratégia utilizada pela UFARM para sistematizar as informações sobre segurança e efetividade foi a notificação voluntária de suspeita de reação adversa a medicamento (RAM) e desvio de qualidade. A princípio o relato era direcionado ao profissional da saúde, o qual preenchia um formulário próprio (Bdfarm), disponibilizado no sítio eletrônico da Anvisa (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

A criação do CNMM viabilizou a inserção do Brasil como membro do Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos. Assim, foi facilitada a comunicação de riscos para a OMS, uma vez que se criou um canal para o repasse das notificações de eventos adversos a medicamentos (EAM). Com o compartilhamento das informações sobre o risco *vs* benefício das tecnologias em saúde, notadamente o medicamento, foi possível desenvolver com maior qualidade a emissão de alertas e geração de sinais (VARALLO; MASTROIANNI, 2013).

Paralelamente, houve evoluções estatais que contribuíram para a regulamentação das atividades (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2002). A criação da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (SOBRAVIME), em São Paulo, na década de 1990 é um exemplo, bem como o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) e Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE). Estas instituições oportunizaram e incentivaram estudos e investigações científicas sobre os medicamentos, bem como a notificação de RAM (COELHO; ARRAIS; GOMES, 1999). Cabe destacar que desde 1986 o estado de São Paulo já possuía Centro de Vigilância Sanitária (CVS - SP), cujo objetivo é “planejar, coordenar, supervisionar, realizar estudos e propor normas e programas” tanto em produtos, prestação de serviço, saneamento e ambiente de trabalho, todos voltados direta ou indiretamente a saúde (CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, [2014]).

Em 2001, a Anvisa desenvolveu o projeto Rede Sentinela (FIGURA 1), pois havia necessidade de informação qualificada acerca do desempenho dos produtos no período pós-comercialização. Deste modo, propiciou-se o desenvolvimento de ações de vigilância sanitária dentro de hospitais, os quais funcionam como observatório no âmbito dos serviços para o gerenciamento de riscos à saúde, em atuação conjunta e efetiva com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Os critérios de seleção das instituições hospitalares privilegiaram a escolha daquelas de grande porte, que realizassem procedimentos com a participação de tecnologias médicas variadas e complexas e que desenvolvessem programas de residência médica.

O projeto foi lançado como piloto (Anvisa/PNUD/097/042) durante o período de 2002 a 2004. O sistema de informação era composto por quatro subsistemas: tecnovigilância, hemovigilância, farmacovigilância e queixas técnicas de medicamentos. Neste período, a notificação de casos era feita online, por meio do formulário eletrônico disponibilizado no Sistema de Informação de Notificação de Eventos Adversos relacionados à Produtos de Saúde (SINEPS).

Por considerar que os resultados foram alcançados, investiu-se na elaboração de um novo projeto, com a duração de cinco anos (2005 a 2009), Anvisa/PNUD 04/010, para ampliação de ações que visassem a busca de melhoria da qualidade dos produtos para saúde e o atendimento qualificado aos pacientes.

Atualmente, os serviços prestados na Rede notificam e eventos adversos (EA) e queixas técnicas de produtos sob vigilância sanitária e em uso no Brasil (medicamentos, vacinas e imunoglobulinas; pesquisas clínicas; cosméticos, produtos de higiene pessoal ou perfume; artigos e equipamentos médico-hospitalares; kit reagente para diagnóstico *in vitro*; uso de sangue ou componentes; saneantes e agrotóxicos).

Porém, a principal limitação da rede sentinela refere-se à subnotificação de EA relacionados ao uso de medicamentos isentos de prescrição (MIP) e fitoterápicos, uma vez que são pouco utilizados no nível

terciário de atenção à saúde (DIAS, 2008). Com o intuito de minimizar este problema, em 2005 foi lançado o projeto Piloto Farmácias Notificadoras, em parceria com a Anvisa, o CVS-SP e o Conselho Regional de Farmácia de cada estado brasileiro (FIGURA 1). Esta estratégia visou ampliar as notificações de queixas técnicas aos medicamentos a fim de combater falsificações e estimular as farmácias e drogarias a exercerem atividades relacionadas à promoção da saúde (DIAS, 2008). Posteriormente, o programa foi instituído em âmbito nacional e passou por reestruturação.

Em 2008, houve o lançamento do formulário eletrônico da Anvisa (NOTIVISA-Medicamento) e a publicação do documento “Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância”, que caracteriza o SINAF como parte do Sistema Nacional de Notificação e Investigação (VIGIPOS), compreendido como um subsistema SNVS. Desde a implementação do Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) houve problemas frequentes em seu funcionamento que exigiam diversas correções e melhorias (VOGLER *et al.*, 2020).

No ano seguinte, por meio da Portaria Nº 1.660, de 22 de julho de 2009 (BRASIL, 2009b), editada pelo Ministério da Saúde, foi instituído o VIGIPÓS no âmbito do SNVS como parte integrante do Sistema Único de Saúde (SUS), para o monitoramento, análise e investigação dos EA e queixas técnicas relacionados aos serviços e produtos sob vigilância sanitária na fase de pós-comercialização/pós-uso.

Para os Detentores de Registro de Medicamentos não havia, ainda, nenhuma norma específica. Porém, em 2009, com a publicação da Resolução RDC Nº 04 (FIGURA 1) (BRASIL, 2009a) seguida da Instrução Normativa Nº 14 (BRASIL, 2009c), as indústrias de medicamentos passaram a ter obrigações legais no território nacional, devendo cumprir, compulsoriamente, os prazos relativos à notificação de eventos graves, estabelecer planos de minimização de riscos e apresentar relatórios periódicos.

Em 2013, foram publicadas a Portaria 529 (BRASIL, 2013a) e a RDC Nº 36 (BRASIL, 2013b) (FIGURA 1) as quais obrigam todos os

estabelecimentos de saúde a instaurarem núcleos de segurança do paciente. Dentre os protocolos de segurança do paciente estabelecidos na Portaria destaco o Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos, coordenado pelo Ministério da Saúde e Anvisa em parceria com FIOCRUZ e FHEMIG, o qual institui práticas de farmacovigilância e ações para a segurança do paciente em uso de medicamentos.

Com o intuito de estabelecer os requisitos e condições necessárias para composição e interface entre o funcionamento da Rede Sentinela e o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária foi publicada a RDC N° 51, de 29 de setembro de 2014 (BRASIL, 2013b). No âmbito do gerenciamento de risco, dentre outras atribuições, o serviço da Rede Sentinela deve implantar o Núcleo de Segurança do Paciente, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada da Anvisa - RDC N° 36, de 25 de julho de 2013 (BRASIL, 2013b). Além disso, deve elaborar e implantar a política de gestão de risco no âmbito do VIGIPÓS e promover atividades de formação, produção e intercâmbio de conhecimento, dentre outros.

É importante mencionar, ainda, que a Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH), estabelece os padrões mínimos para as atividades de farmacovigilância no nível terciário de atenção à saúde. A execução deve ser estruturada de acordo com recursos físicos, materiais e humanos disponíveis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR E SERVIÇOS DE SAÚDE, 2017).

Os recursos físicos necessários são sala climatizada de, no mínimo, 6 m<sup>2</sup> para uso exclusivo (se compartilhada, esse espaço deve ser respeitado para essa equipe), a qual pode estar lotada nas dependências da farmácia ou fora dela (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR E SERVIÇOS DE SAÚDE, 2017). Os recursos materiais incluem material de escritório, computadores com acesso à internet, telefone com linha interurbana, fontes de informação idôneas como livros e periódicos nacionais e internacionais, armários para arquivos das notificações de outros documentos, bem como para guarda temporária de amostras (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR E SERVIÇOS DE SAÚDE, 2017). Por fim, é necessário pelo menos

um farmacêutico em tempo integral para a realização da atividade de farmacovigilância. O dimensionamento da equipe dependerá da complexidade do serviço de avaliação da segurança dos medicamentos, do sistema de vigilância utilizado e da legislação vigente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR E SERVIÇOS DE SAÚDE, 2017).

Conclui-se que, com a evolução da legislação, o sistema de farmacovigilância brasileiro atende aos requisitos estabelecidos pela OMS. Há estratégia clara de comunicação de risco, Sistema Nacional de Notificação Espontânea (NOTIVISA) com banco de dados próprio e comitê consultivo responsável pelo suporte técnico à Gerência de Farmacovigilância (GFARM). O sistema abrange órgãos governamentais estaduais de saúde responsáveis pelas atividades relacionadas à farmacovigilância em nível regional e nacional, que podem atuar sobre medicamentos que fazem parte de programas de saúde pública, como vacinas, medicamentos contra síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e medicamentos antimaláricos (VOGLER, 2020).

Entretanto, apesar dos investimentos e avanços brasileiros nos processos de farmacovigilância, que geraram melhorias significativas na saúde do paciente por meio de uma série de mecanismos (transparência, responsabilidade, política, legislação e regulamentos), várias preocupações permanecem, principalmente aquelas relacionadas à comunicação de riscos em função da complexidade e instabilidade do formulário eletrônico da Anvisa para notificação de EAM e dificuldades em compartilhar as informações com órgãos internacionais.

Nos últimos anos, para cumprimento dos compromissos assumidos pela Anvisa, a GFARM precisou reavaliar todo o SINFAV. Isto foi necessário devido a inserção do Brasil como membro do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH), em 2016 (VARALLO; FORGERINI; HERDEIRO; MASTROIANNI, 2019). Neste contexto, houve a necessidade de incorporar as diretrizes E2B (requisitos e padronizações de elementos de dados para as transmissões eletrônicas dos relatos de casos individuais de

segurança), E2D (procedimentos padrões para o gerenciamento de dados de segurança de medicamentos na fase de pós-comercialização) e M1 [guia para adoção do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias, MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), terminologia médica adotada internacionalmente em diversos sistemas de farmacovigilância] do ICH (relacionadas à farmacovigilância) (DIAS, 2008).

Consequentemente, houve o processo de substituição do NOTIVISA para adoção do sistema de notificação eletrônico internacional denominado VigiFlow, uma vez que as notificações devem, obrigatoriamente, ser encaminhadas para o *Upsalla Monitoring Centre*; bem como a revisão do marco regulatório de farmacovigilância no Brasil (VOGLER *et al.*, 2020).

Assim sendo, em 2018, o VigiFlow foi lançado no Brasil com o nome de VigiMed, cujas principais características são facilidade de acesso e simplicidade do formulário para notificação online (VOGLER *et al.*, 2020). Trata-se de um sistema de gestão de relatos de casos individuais em países com banco de dados eletrônico para coleta, processamento e compartilhamento das informações. Foi originalmente desenvolvida pela agência sanitária da Suíça e hoje é oferecida para centros nacionais localizados em países de baixa e média renda como alternativa para reduzir os custos do gerenciamento dos dados de farmacovigilância (VOGLER *et al.*, 2020).

É uma ferramenta compatível com o ICH E2B, usa a terminologia do dicionário MedDRA, suporta a configuração de um sistema descentralizado de coleta de dados, permite integração com um formulário eletrônico para o público em geral e profissionais de saúde para relatar EAM ou vacinas (eReporting) e oferece o envio direto de relatos de casos individuais para VigiBase (VOGLER *et al.*, 2020).

Com o intuito de harmonizar a legislação nacional de farmacovigilância aos guias internacionais do ICH, em 2018 foram propostas atualizações da RDC Nº 4 de 10/02/2009 e da Instrução Normativa - IN Nº 14 de 27/10/2009, por meio da Consulta Pública (CP) Nº 551, que dispõe sobre as boas práticas de farmacovigilância para

Detentores de Registro de Medicamentos de uso humano; e da CP Nº 552, que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco a ser submetido à Anvisa pelos Detentores de Registro de Medicamentos. Houve a participação do setor produtivo de medicamentos, reuniões com especialistas em farmacovigilância das empresas e representantes do SNVS, para que fosse obtido consenso nas propostas entre os setores regulados e reguladores.

Após as análises e deliberações das propostas de atualização, em 2020, foram publicadas a RDC Nº 406 de 22 de julho de 2020 (BRASIL, 2020a) e a Instrução Normativa Nº 63, de 22 de julho de 2020 (BRASIL, 2020b). A primeira trata das Boas Práticas de Farmacovigilância e estabelece os requisitos, as responsabilidades e os padrões de trabalho a serem observados por todos aqueles que detêm registros de medicamentos de uso humano distribuídos ou comercializados no país. Já a segunda dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa pelos detentores de registros.

A RDC Nº 406/2020 (BRASIL, 2020a) traz modificações importantes em sua disposição ao considerar o termo Boas Práticas em Farmacovigilância, o qual compreende todo o sistema, inspeções, responsabilidades dos detentores de registro de medicamentos e do responsável pela farmacovigilância. Portanto, não se trata, apenas, de normas, como considerado na RDC Nº 4/2009 (BRASIL, 2009a).

O plano de gerenciamento de riscos também foi alterado, o qual precisa incluir as ações de rotina do plano de farmacovigilância e medidas adicionais, quando necessário, do plano de minimização de risco. O procedimento para envio do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) e análise pelo setor da Agência também foram atualizados, bem como a periodicidade de apresentação, que deixa de ser associada à data de registro do produto no Brasil e passa a ser vinculada à data do registro internacional de um fármaco ou combinação de fármacos.

As listas dos ativos serão publicadas no Portal da Anvisa e terão como base as listas propostas pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). A

apresentação deste novo modelo de relatório (por fármaco ou combinação ao invés de produto) possibilita maior produtividade e efetividade nas análises, uma vez que reduzirá o número total de relatórios e aumentará o volume de dados compartilhados entre os países.

O intervalo entre a data de fechamento do banco de dados e a submissão dos RPBR será de: 70 dias para RPBR com periodicidade de até 12 meses; 90 dias para RPBR com periodicidade superior a 12 meses; e 90 dias para RPBRs excepcionais, a menos que outro prazo seja determinado pela Anvisa. O quadro a seguir (QUADRO 1), destaca as principais diferenças entre a RDC N° 4 de 2009 (BRASIL, 2009a) e a RDC N° 406/2020 (BRASIL, 2020a).

**Quadro 1.** Principais alterações no marco regulatório da farmacovigilância no Brasil, para os detentores de registro de medicamentos.

Parâmetro	RDC n° 4/2009	RDC n° 406/2020
Terceirização	Não deixa clara a possibilidade de terceirização das atividades em farmacovigilância.	Formaliza a possibilidade da terceirização das atividades, por meio de requerimentos, limitações e responsabilidades.
Prazo para Notificações	Sete dias para eventos adversos graves e 15 dias para os demais eventos.	15 dias para quaisquer eventos, independentemente da gravidade.
Auto inspeção	Mínimo de uma vez por ano.	Preferencialmente anual, não podendo exceder o prazo de dois anos.
Sistema	Não especifica requisitos mínimos estruturais.	Deve possuir estrutura e performance para garantir a coleta e o processamento de todas as informações sobre as informações, o cumprimento dos requisitos regulatórios, aperfeiçoamento; pronta disponibilização das avaliações de risco/benefício para autoridades sanitárias e confidencialidade dos dados.
Relatórios Periódicos	Não estabelece, com clareza, a estrutura do relatório.	Positiva o formato, conteúdo e demais estruturas e características do relatório de avaliação do risco/benefício.

Fonte: BRASIL, 2009a, 2020a.

## SEGURANÇA DO PACIENTE

A qualidade na assistência à saúde é um direito do usuário, a qual deve ser efetiva, eficiente, segura e que gere satisfação do paciente em todo o processo do cuidado (BRASIL, 2017). O conceito de qualidade é multidimensional. Tradicionalmente, o foco central da definição incluía, essencialmente, os atributos de eficiência e efetividade (SOUSA; MENDES, 2019). No entanto, conforme os problemas associados à prestação de serviços em saúde foram sendo detectados, outras preocupações foram agregadas, como a segurança, a centralidade do cuidado no paciente e o respeito ao seu direito (SOUSA; MENDES, 2019).

Cabe ressaltar que os problemas ocorrem, geralmente, em função do uso excessivo, insuficiente ou inadequado de serviços, procedimentos e tecnologia em saúde (GROL, 2001; KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000; WENNERBERG, 2010).

O documento publicado pelo *Institute of Medicine*, intitulado “Errar é humano: construindo um sistema de saúde mais seguro” (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000), foi o responsável por conscientizar sobre o impacto negativo das práticas inseguras, as quais aumentam os riscos de ocorrência de EA. Em outras palavras, é possível concluir que o documento alertou para uma necessidade em saúde não atendida, que é a segurança do paciente. Foi, também, a primeira vez que se considerou a segurança como uma das dimensões da qualidade em saúde, cujo objetivo é evitar lesões e danos nos pacientes decorrentes do cuidado que tem como objetivo ajudá-los (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000).

*A priori*, adotou-se o termo **erro médico** para descrever o fenômeno. Posteriormente, outras terminologias e nomenclaturas foram sendo utilizadas para descrever as falhas na segurança na assistência à saúde, tais como **incidentes, EA, incidentes graves não intencionais, never event e quase erros (near miss)** (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Em 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu a Classificação Internacional de Segurança do Paciente (*International Classification for Patient Safety - ICPS*) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009), para padronização e harmonização de nomenclaturas e conceitos.

Em maio de 2002, a 55ª Assembleia Mundial da Saúde adotou a resolução WHA 55.18, “Qualidade da atenção: segurança do paciente”, a qual solicitava urgência aos Estados membros em dispor maior atenção ao problema da segurança do paciente (BRASIL, 2017). Subsequentemente, em 2004, a OMS lançou o desafio da campanha para a segurança do paciente “*Patient Safety*” com o objetivo de coordenar, disseminar e promover a melhoria na segurança do paciente no âmbito mundial; estabelecer a segurança do paciente como uma prioridade de saúde pública e integrar a perspectiva do paciente e família aos seus cuidados (SOUSA; MENDES, 2019).

Ainda em 2004, a 57ª Assembleia Mundial da Saúde apoiou a criação da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, atualmente denominada Programa de Segurança do Paciente, com o intuito de facilitar o desenvolvimento de políticas e práticas em todos os Estados Membros, para atuarem como força importante no impulsionamento de melhorias globais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). São previstos, nesta estrutura, os chamados Desafios Globais para a Segurança do Paciente, que orientam a identificação de ações que ajudem a evitar riscos para os pacientes e, ao mesmo tempo, norteiam os países que tenham interesse em implantá-los (BRASIL, 2017).

É possível observar correlação entre os escopos da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente e a Farmacovigilância. Se destaca, aqui, o objetivo que faz interface com a vigilância pós-comercialização do medicamento (EDWARDS, 2005):

- Promover a qualidade da assistência em saúde, aprender com os erros e melhorar os sistemas para promoção da segurança do paciente e do medicamento.
- Abordagem relacionada à segurança do medicamento:
- Promoção da segurança na prescrição e dispensação.
- Prevenção de erros de medicação.

Em 2005, a OMS, em parceria com a *Joint Commission International* (JCI), lançou as “Soluções de Segurança do Paciente” (*Patient Safety Solutions*), com o objetivo de auxiliar na sistematização de medidas preventivas e na implementação de políticas em áreas consideradas problemáticas na segurança do paciente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). Dentre as nove soluções descritas, quatro estão diretamente relacionadas ao uso de medicamentos (QUADRO 2).

**Quadro 2.** Soluções de segurança do paciente.

Gestão de medicamentos de aspecto e nome semelhantes (medicamentos LASA- <i>Look Alike, Sounds Alike</i> )
Identificação do paciente
Comunicação durante a transição de cuidados
Realização do procedimento correto no local correto
Controle das soluções concentradas de eletrólitos
Conciliação medicamentosa
Evitar erros nas conexões de cateteres e tubos
Uso único de dispositivos injetáveis
Melhorar a higiene das mãos para prevenir infecções associadas aos cuidados de saúde

Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007.

O primeiro Desafio Global foi lançado em 2005, com o tema “*Uma Assistência Limpa é uma Assistência Mais Segura*” e teve como escopo promover a higiene das mãos como método efetivo para a prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). Em 2007, o Brasil, via Ministério da Saúde, tornou-se membro da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente. Desde então, é signatário da Declaração de compromisso na luta contra as IRAS. As ações brasileiras são desenvolvidas com o apoio da OPAS/OMS e da Anvisa.

Em 2008 foi lançado o segundo Desafio Global, o qual levou em consideração a morbimortalidade relacionada às intervenções cirúrgicas. O tema abordado foi “*Cirurgias Seguras Salvam Vidas*” e vem sendo

desenvolvido no Brasil em colaboração com a Anvisa e Ministério da Saúde (BRASIL, 2017).

Em 2017 foi publicado o Terceiro Desafio Global para a Segurança do Paciente: Medicação sem Dano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). A iniciativa visa reduzir 50% os danos graves e evitáveis relacionados ao uso de medicamentos, especificamente aqueles cujas causas foram as práticas inseguras devido a deficiências nos sistemas de saúde e aos erros de medicação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A justificativa para esta meta baseia-se no princípio de que as inseguranças no processo de uso de medicamentos são falhas humanas que não são correlacionadas com imperícia, negligência ou imprudência. Lacunas nos sistemas de saúde, políticas de segurança, protocolos, dentre outros, são os principais agentes causais dos erros de medicação. Portanto, reforçar as barreiras de segurança pode mitigar e prevenir de modo efetivo estes riscos.

Os dados epidemiológicos sobre a morbimortalidade relacionada ao uso de medicamentos demonstram a relevância deste desafio. Os EAM são considerados um problema de saúde pública, uma vez que sua ocorrência e gravidade contribuem com ônus ao país, por promover gastos aos serviços de saúde que poderiam ser destinados a outros serviços e procedimentos, bem como danos à saúde do usuário que geram o seu afastamento temporário e/ou permanente em pleno período produtivo.

Assim sendo, são estabelecidas três áreas prioritárias de atuação para que haja forte compromisso, ação precoce e gestão eficaz para proteger os pacientes de danos induzidos por medicamentos, quando possível, a saber: polifarmácia, transição de cuidado e situações de alto risco. Em 2019, a OMS lançou três relatórios técnicos [Segurança dos medicamentos em polifarmácia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019b); Segurança dos medicamentos em transições de cuidados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019c); Segurança dos medicamentos em situações de alto risco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019a)]

com o intuito de contribuir para o planejamento de ações em cada uma dessas áreas-chave.

Quando se fala em prevenção, é preciso reforçar que nenhum sistema de saúde será isento de erros. Não há estratégia ou barreira de segurança definitiva que acarretará infalibilidade humana. Voltaire já dizia: *“Tolerância é a consequência necessária da percepção de que somos pessoas falíveis: errar é humano e estamos o tempo todo cometendo erros.”*

James Reason (2000) defende que o gerenciamento do erro humano deve evitar a punição dos profissionais envolvidos nos erros. Deste modo, incentivar-se-ia a detecção destes incidentes por meio da notificação espontânea, havendo oportunidades de aprender, corrigir e/ou incrementar as barreiras de segurança da cadeia medicamentosa (REASON, 2000).

Segundo o Ministério da Saúde, gestão de riscos é a aplicação sistêmica e contínua de iniciativas, procedimentos, condutas e recursos na avaliação e controle de riscos e EA que afetem a segurança, a saúde humana, a integridade profissional, o meio ambiente e a imagem institucional (BRASIL, 2013a). Cada etapa do processo de cuidado à saúde possui algum tipo de risco, cuja gestão está diretamente relacionada à segurança do paciente, reconhecida como uma prioridade global em saúde pela OMS desde 2019, por meio da publicação da Resolução WHA72.6.

Tendo como base a premissa de que os EA podem ser gerados por falhas em práticas, produtos, procedimentos ou sistemas (EDWARDS, 2005), a mitigação da morbimortalidade associada com o uso de medicamentos deve ocorrer por meio de estratégias que visem à melhoria contínua, com foco em desenvolvimento e aprimoramento dos sistemas de saúde.

Não obstante, o gerenciamento sob este prisma não exclui a necessidade de considerar o funcionário na análise. Fatores biopsicossociais podem contribuir para a ocorrência de erros, bem como violações intencionais de regras, protocolos e políticas. Portanto, punições, sanções e até mesmo considerações éticas e deontológicas sobre o exercício profissional poderão ser conjecturadas para que a cultura de segurança

na instituição seja justa. Entretanto, cabe ressaltar que as tratativas sob esta ótica devem ser conduzidas em instituições com sistemas de saúde já desenvolvidos e com cultura de segurança consolidada, a fim de evitar penalizações desnecessárias.

É importante destacar que o monitoramento de medicamentos, vacinas, intoxicações e erros de medicação ocorre há décadas (EDWARDS; BENCHEIKH, 2016). A farmacovigilância moderna teve início na década de 1960, após a tragédia da talidomida. Desde então, é notória a evolução e o desenvolvimento de políticas relativas à segurança do medicamento.

Primariamente, o principal foco da farmacovigilância era a identificação e manejo das RAM. Atualmente, inclui quaisquer problemas relacionados à farmacoterapia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). As ações eram e são desenvolvidas, sobretudo, para a comunicação dos riscos associados ao uso de medicamentos para a regulamentação do mercado farmacêutico.

Não obstante, o mundo evolui, novas tecnologias são disponibilizadas à população e, com isso, novas áreas emergem, que também passam a ser de interesse da farmacovigilância, para além dos aspectos regulatórios. Há interesse em melhorar o atendimento ao paciente, na esfera individual, ao invés, apenas, da visão mais tradicional e focada na saúde pública (EDWARDS; BENCHEIKH, 2016). Ademais, vem crescendo a importância em detectar eventos iatrogênicos associados ao uso de tecnologias em saúde, além de investigar a segurança do medicamento durante todo o seu ciclo de vida (EDWARDS; BENCHEIKH, 2016). Atualmente, com a disponibilização de vacinas consideradas novas, com tecnologia de produção de vetores virais e RNA mensageiro, reforça-se a necessidade de monitoramento e notificação dos EA, sobretudo a longo prazo.

Para que estes objetivos sejam atingidos, é fundamental que as legislações nacionais viabilizem a coleta de dados destas informações, além de fiscalizar, regular e promover ações educativas para contribuir para a segurança dos medicamentos e dos pacientes.

## TERMÔMETRO DE SEGURANÇA

O NHS *Safety Thermometer* é uma ferramenta desenvolvida em 2010, na Inglaterra, com parte do Programa Nacional de Segurança do Paciente. Foi elaborada para ser utilizada na rotina dos estabelecimentos de saúde, com o intuito de promover a continuidade do cuidado e coletar dados mensalmente, em um dia pré-determinado, sobre danos comuns em pacientes geriátricos. Assim, torna-se possível monitorar as melhorias ao longo do tempo.

Os EA de interesse são lesão por pressão, quedas, tromboembolismo venoso e infecções urinárias em pacientes com cateteres. A triagem pode ser realizada pelos profissionais da saúde por meio de revisão do prontuário ou por perguntas direcionadas ao paciente e/ou cuidador durante a execução de atividade da rotina clínica, como rondas, transferências, dentre outras. Entretanto, a ferramenta também permite acompanhar os pacientes que não foram acometidos por qualquer um dos EA mencionados. Por isso, a ideia do cuidado livre de dano é contemplada na estratégia.

Para atingir os objetivos, ou seja, melhorar a comunicação dos eventos relacionados à segurança do paciente, o NHS *Safety Thermometer* foi desenvolvido para conter os seguintes princípios:

- a) Validade clínica: inclui definições claras dos quatro danos medidos;
- b) Eficiência: a coleta de dados não deve demorar mais do que dez minutos por paciente;
- c) Equidade: a coleta de dados deve ser possível em qualquer ambiente de cuidado;
- d) Oportunidade: oferece resultados em tempo real que podem ser utilizados nas atividades de melhoria das equipes;
- e) Foco no paciente: é capaz de medir a ausência dos quatro eventos em um paciente, assim como a ocorrência de um dano específico;

- f) Foco no dano, independentemente de sua evitabilidade ou outra característica;
- g) Fácil de agregar: mostra resultados na enfermagem, organização, região ou nível nacional.

Inicialmente, a ferramenta previa a detecção e o monitoramento dos quatro EA apenas para pacientes idosos, exceto aqueles com diagnósticos relacionados à saúde mental. No entanto, ao longo do tempo, foram desenvolvidos outros termômetros de segurança, conhecidos como *Next Generation Safety Thermometers*, os quais incluem os pacientes excluídos na primeira geração, ou seja, pediátricos, adultos, gestantes, com condições associadas à saúde mental e aqueles em uso de medicamentos (*Medication Thermometer*).

O principal objetivo do *Medication Thermometer* é monitorar, de modo prospectivo, a segurança dos medicamentos em uso por pacientes assistidos no *National Health System* (NHS), sistema de saúde inglês, notadamente os potencialmente perigosos. A versão atual da ferramenta tem foco na assistência à saúde de urgência e na comunidade e inclui o seguinte gerenciamento:

- a) Documentação sobre histórico de alergias.
- b) Conciliação de medicamentos.
- c) Omissão de doses ou de medicamentos potencialmente perigosos (anticoagulantes, opioides, insulina ou anti-infecciosos).

Os critérios de inclusão contemplam: pacientes em uso de anticoagulantes (*trigger* selecionados: sangramento e administração de vitamina K, protrombina); opioides, (*trigger* naloxona); sedativos (*trigger* flumazenil) e insulina (*triggers* glicemia capilar < 4 mmol/L ou sintomas de hipoglicemia, administração de glicose endovenosa ou glucagon ou cetoacidose diabética ou estado hiperosmolar).

Todavia, foi observado que os resultados obtidos por estas ferramentas são incompletos e, por isso, não suportam mais ações de melhorias contínuas no Programa Nacional de Segurança do Paciente inglês. Por isso, novas fontes de dados estão sendo exploradas para viabilizar a coleta de dados de EA e estimar o verdadeiro impacto que promovem nos sistemas de saúde.

## RASTREIO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

No contexto do Cuidado, o farmacêutico identifica os problemas relacionados à farmacoterapia (PRF) resultados negativos da farmacoterapia, analisando suas causas e fazendo intervenções documentadas, visando a resolvê-las ou preveni-las. Devido a esta característica longitudinal do acompanhamento farmacoterapêutico, é possível que serviços como educação em saúde, rastreamento em saúde, conciliação de medicamentos e revisão da farmacoterapia possam ser realizados durante o processo de acompanhamento do paciente. No entanto, todos os serviços podem ser conduzidos pontualmente, numa única intervenção, independente do acompanhamento farmacoterapêutico.

A ***Conciliação de medicamentos*** objetiva prevenir erros de medicação resultantes de discrepâncias da prescrição, como duplicidades ou omissões de medicamentos, principalmente quando o paciente transita pelos diferentes níveis de atenção ou por distintos serviços de saúde, dessa forma evitando danos desnecessários. Já a ***Revisão da Farmacoterapia*** objetiva minimizar a ocorrência de problemas relacionados à farmacoterapia, melhorar a adesão ao tratamento e os resultados terapêuticos, bem como reduzir o desperdício de recursos. Pode ser centrada apenas nas informações da prescrição de medicamentos, sem necessariamente haver contato direto com o paciente, o que, no contexto hospitalar, é denominado análise farmacêutica da prescrição (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Os EA detectados devem ser notificados. Um dos métodos mais utilizados para aumentar a segurança do paciente são as notificações

espontâneas de incidentes que são baseadas no relato voluntário de profissionais, pacientes e familiares, acerca dos problemas causados pelo uso dos medicamentos. Por meio das notificações é possível detectar erros, analisar eventos e prever circunstâncias de risco, sendo um sinal de alerta para os profissionais (MELGAREJO; MASTROIANNI; VARALLO, 2019).

Este método apresenta as suas vantagens como baixo custo e facilidade de notificação, mas tem também desvantagens como altos índices de subnotificação e relatos incompletos (MELGAREJO; MASTROIANNI; VARALLO, 2019). Portanto, vários estudos buscam outras ferramentas para complementar a notificação espontânea como os *triggers*, os quais apresentam indícios de aumentar a detecção de RAM em 10 vezes (CLASSEN *et al.*, 2011; VARALLO *et al.*, 2017).

As ferramentas de rastreios de EA ou os *triggers* (i.e., gatilhos), os quais ajudam na detecção e prevenção de EAM, são definidos como um método rápido de sinalização para detectar potenciais EAM nos pacientes por meio dos prontuários eletrônicos. Varallo *et al.* (2017) demonstraram que a escolha e uso de um *trigger* conforme o perfil epidemiológico do serviço em saúde é uma estratégia eficiente para aumentar a detecção de EA e, conseqüentemente, contribuir para a segurança do paciente (VARALLO *et al.*, 2017).

Alguns *triggers* são mais eficientes do que outros na detecção de EAM, dependendo das variáveis de confusão do método, instituição/nível de saúde em que esse *trigger* será utilizado e os parâmetros estabelecidos, que devem considerar a prevalência de doenças tratadas no hospital e a população atendida. Portanto, é imprescindível avaliar e monitorar os *triggers* a serem utilizados, já que cada instituição de saúde apresenta *triggers* mais adequados para detectar danos relacionados ao uso do medicamento (VARALLO *et al.*, 2017).

Um *trigger* importante para detectar problemas de segurança medicamentosa são as ***adequações posológicas*** (AP), comumente praticada por pacientes e pela equipe de enfermagem nos serviços em saúde.

Segundo a RDC N° 67/2007, AP é definida como preparação para uso extemporâneo de até 48 horas, realizada sob indicação médica e com formulação individualizada. São classificadas em subdivisão da forma farmacêutica (clivagem) e derivação/transformação, situação em que há manipulação de uma especialidade farmacêutica (EF) para obter uma forma farmacêutica a partir de outra (BRASIL, 2007).

A legislação também prevê que as AP apenas podem ser realizadas para atender as necessidades terapêuticas dos pacientes, como os exemplos citados acima, em caráter excepcional ou quando há indisponibilidade de matéria-prima no mercado e ausência da EF na dose, concentração e/ou forma farmacêutica compatíveis com a necessidade do paciente. No entanto, a AP somente pode ser realizada se justificada tecnicamente ou com base na literatura (BRASIL, 2007), vide o Quadro 3, porque se trata de um uso não indicado (uso *off-label*).

O uso não indicado (uso *off-label*) compreende a prescrição e uso em situações diferentes do que é descrito na bula do medicamento registrado na Anvisa, incluindo divergências na indicação, faixa etária ou peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração (BRASIL, 2009c). Desta forma, a AP é considerada um uso *off-label*, porque ocorre a manipulação ou alteração do produto aprovado pela autoridade regulatória. Por exemplo, em algumas bulas de medicamentos, há proibição de mastigar, triturar e clivar o comprimido ou, no caso das cápsulas, abri-las.

Estima-se que de cada quatro pacientes hospitalizados em um serviço de alta complexidade, três precisam que pelo menos de seus medicamentos prescritos recebam AP (BENZI; MASTROIANNI, 2016). Esse procedimento é realizado para possibilitar a administração de medicamentos para pacientes pediátricos, geriátricos, com disfagia, com dispositivos invasivos (e.g., sondas nasogástricas), se recuperando de um acidente vascular cerebral e com doença neurodegenerativa (e.g., doença de Alzheimer ou doença de Parkinson) (BENZI; MASTROIANNI, 2016; MASTROIANNI; FORGERINI, 2018); ou realizar ajuste de dose, a qual a necessidade do paciente se encontra numa dosagem não padronizada no serviço ou não comercializada.

Apesar das AP serem prevalentes em serviços de saúde e também praticada pelos os usuários de medicamentos para atender condições específicas do seu estado fisiopatológico, há poucas publicações que justifiquem as técnicas empregadas.

Neste contexto, pouco se sabe sobre a segurança das AP, já que antes do produto ser comercializado são realizados estudos de longa e curta duração de estabilidade, estudos de equivalência farmacêutica e estudos de bioequivalência, avaliando a segurança, eficácia e qualidade do medicamento utilizado conforme a bula (MASTROIANNI; LUCCHETTA, 2011). Então, a partir do momento em que se realiza uma AP, essas propriedades do medicamento não são mais asseguradas pela indústria farmacêutica e o prescritor, farmacêutico e/ou enfermeiro tornam-se responsáveis por qualquer evento adverso que o paciente vier a apresentar (LOGRIPPO *et al.*, 2017).

O processo de AP pode afetar as características farmacêuticas do medicamento e seu resultado terapêutico (SESTILI *et al.*, 2014), aumentando a possibilidade de EA, sendo particularmente importante para princípios ativos com janela terapêutica estreita, para fármacos irritantes ao trato gastrointestinal (TGI), para fármacos formulados em formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada e para qualquer produto que seja hormonal ou a base de esteroides, citotóxico e teratogênico (CORNISH, 2005).

Ademais, a AP pode alterar a estrutura cristalina de alguns fármacos, já que a presença de diferentes polimorfos depende dos componentes de uma formulação e do processo de manipulação adotado. O polimorfismo é uma propriedade de alguns fármacos, em que estes apresentam, no mínimo, duas formas cristalinas que podem comprometer algumas das suas propriedades físico-químicas como a solubilidade (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2004; SANTOS *et al.*, 2014). Alguns estudos indicam que os polimorfos podem ser menos ativos ou estáveis, assim podendo alterar a biodisponibilidade e bioequivalência do fármaco, além de poder contribuir com a ocorrência de EA como inefetividade terapêutica (CAPUCHO; MASTROIANNI; CUFFINI, 2008).

O farmacêutico no processo de cuidado deve considerar o modo de preparo do medicamento, seja pela equipe de saúde ou pelo próprio usuário ou cuidador a fim de avaliar possíveis problemas de segurança ou inefetividade terapêutica.

Nas condições em que dose ou forma farmacêutica prescritas não estão disponíveis no mercado ou não são comercializadas, o farmacêutico deve orientar, baseado em evidências, o modo de preparo, uso extemporâneo a fim de garantir que as necessidades farmacoterapêuticas estejam sendo atendidas (MASTROIANNI; FORGERINI, 2018).

A fim de colaborar com evidências científicas que respaldam as adequações posológicas, quando estas são a única alternativa para atender as necessidades farmacoterapêuticas do paciente, segue abaixo justificativas técnicas para adequações posológicas e especialidades farmacêuticas (QUADRO 3).

**Quadro 3.** Justificativas técnicas para adequações posológicas de especialidades farmacêuticas, segundo as recomendações da literatura científica.

Especialidades farmacêuticas	Justificativa técnica para adequações posológicas
Ácido acetilsalicílico 100 mg com	Maceração, suspensão com água e administração imediata (JAMAL; DUMKE, 2012)
Ácido fólico 50 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspensão em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Ácido valpróico 250 mg/5 mL xpe	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
Albendazol 400 mg com	Comprimido macerado, solubilizado em água e administração imediata (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Amiodarona 200 mg com	Comprimido triturado e suspensão com xarope simples contendo metilcelulose 1% adicionado sob agitação (NAHATA, 1997). Medicamento pode ser administrado com ou sem alimento (DRUGS AND MEDICATIONS, 2020)
Amitriptilina 25 mg com	Comprimido triturado e suspenso em água deionizada ou EDTA (ácido etilendiamino tetra-acético) (BUCKLES; WALTERS, 1976)

Amoxicilina e clavulanato de potássio 500 mg com	Pó para suspensão disperso em água purificada por osmose reversa (pH = 6,0) (MCINTYRE; LIPMAN, 2007)
Anlodipino 5 mg com	Comprimido triturado e 69 mg do pó formado suspenso com solução de metilparabeno (15% m/v- 287 mg), xarope de glicose (32 g) e água purificada (75,137 g) (VAN DER VOSSSEN <i>et al.</i> , 2017)
Atenolol 25 mg com	Comprimido triturado e suspenso com xarope simples e glicerina em pH = 4,6 (Morri <i>et al.</i> , 2018)
Atorvastatina 40 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspenso em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Baclofeno 10 mg com	Baclofeno (5 mg/mL) pode ser preparado com a trituração de 30 comprimidos de 10 mg, adição de glicerol até a formação de uma pasta e xarope simples qsp para 60 mL. Estável por 35 dias em refrigeração, armazenado em vidro âmbar e a proteção de luz (JOHNSON; HART, 1993)
Biperideno 2 mg com	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
Bisacodil 5 mg com ver	A trituração da drágea pode fazer o fármaco se tornar inativo por perder o revestimento entérico (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Captopril 25 mg com	A solução oral de captopril (1 mg/mL) pode ser preparada adicionando 100 mg de pó de captopril triturado, 10 mg de EDTA sódico e água purificada qsp 100 mL. Estabilidade por 30 dias a temperatura ambiente (MULLA <i>et al.</i> , 2011; CASAS; ÁLVAREZ; LUCERO, 2013)
Carbamazepina 200 mg com	Comprimido triturado e suspenso com <i>Ora Plus</i> ® e <i>Ora Sweet</i> ® (JOVER BOTELLA <i>et al.</i> , 2011)
Carvedilol 3,125 mg com	Solução preparada solubilizando PVP em propilenoglicol e depois adicionando o comprimido de carvedilol triturado. Posteriormente, adicionou-se sorbitol, sacarina sódica, ácido cítrico e água destilada (BUONTEMPO <i>et al.</i> , 2010)
Ciprofloxacino 500 mg com	Solução de ciprofloxacino 50 mg/mL obtida a partir da trituração de seis comprimidos de 500 mg, adição de água purificada e agentes suspensores. É estável por até 56 dias em frasco âmbar (JOHNSON <i>et al.</i> , 1988)
Clarithromicina 500 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspenso em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Clindamicina 300 mg cap	Cápsula aberta e pó solubilizado em água. Atentar-se com irritações ou danos no trato gastrointestinal (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Clobazam 10 mg com	Suspensão oral de clobazam 1 mg/mL triturando comprimidos de 10 mg e partes iguais de <i>Ora Sweet</i> ® e <i>Ora Plus</i> ®. Estável por 24 semanas nas temperaturas entre 4 e 25°C (BUONTEMPO <i>et al.</i> , 2010; LWIN <i>et al.</i> , 2016)
Clonazepam 2 mg com	Comprimido triturado e suspenso em <i>Ora Sweet</i> ® e <i>Ora Plus</i> ® (ALLEN; ERICKSON, 1996)

Clonidina 150 mcg com	Solução oral de clonidina 20 µg/mL com comprimido triturado e adição de água purificada, xarope simples, sorbato de potássio e ácido cítrico para ajustar o pH = 4 - 5. Estabilidade por 90 dias sob refrigeração (MERINO-BOHÓRQUEZ <i>et al.</i> , 2019)
Clopidogrel 75 mg com	Solução oral de clopidogrel 5 mg/mL adicionando <i>Ora Sweet</i> ® e <i>Ora Plus</i> ®. Solução estável por dois meses a temperatura ambiente ou refrigerada, armazenado em frasco âmbar (TYNES <i>et al.</i> , 2014). Medicamento pode ser administrado com ou sem alimento (CERNER MULTUM, c2020)
Cloreto do potássio 6% frasco de 100 mL ou 150 mL sol or	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
Complexo B 300 mg com	Comprimido não deve ser triturado pelo seu revestimento obstruir a sonda (BECKWITH <i>et al.</i> , 2004)
Dexametasona 4 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspensão em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Diazepam 5 mg com	Solução de diazepam 1 mg/mL obtida pela trituração de 10 comprimidos de 10 mg e adição de solução de álcool 95% (3,6%), propilenoglicol em xarope base com 1% de CMC (carboximetilcelulose sódica) e 2% de silicato de alumínio e magnésio com ajuste de pH (NEWTON; SCHULMAN; BECKER, 1976; STROM; KALU, 1986)
Digoxina 0,25 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspensão em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Dipirona 500 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspensão em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Dipirona 500 mg/mL gts	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
Domperidona 10 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspensão em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Doxazosina 2 mg com	Comprimido não deve ser triturado (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Enalapril 10 mg com	Solução oral de enalapril 1 mg/mL utilizando 100 mg de comprimidos triturados e adição de ácido cítrico (592 mg), ácido clorídrico 0,1M (40,9 mL), hidróxido de sodio 1M (5,7 mL), 28,4 mL de água purificada e xarope simples qsp 100 mL (CASAS; ÁLVAREZ; LUCERO, 2013)
Escopolamina 10 mg com rev	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
Espironolactona 25 mg com	Solução de espironolactona 5 mg/mL preparada com comprimidos triturados e adição de propilenoglicol, carboximetilcelulose sódica, sacarina, metilparabeno, propilparabeno, álcool etílico e água para injetáveis. Estável por sete dias em temperatura ambiente e a 5°C (MENDES <i>et al.</i> , 2013). Medicamento pode ser administrado com ou sem alimento (DRUGS AND MEDICATIONS, 2020)

Fenitoína 100 mg com	Solução oral de fenitoína 15 mg/mL foi preparada utilizando <i>SyrSpend</i> ® SF PH4 (líquido). Estável por 90 dias (FERREIRA <i>et al.</i> , 2016)
Fenobarbital 100 mg com	Solução de fenobarbital preparada com xarope simples, propilenoglicol e glicerina (JELVEGHARI; NOKHODCHI, 2008)
Finasterida 5 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspensão em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Fluoxetina 20 mg cap	Cápsula aberta e conteúdo dissolvido em água antes da administração (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Furosemida 40 mg com	Solução de furosemida utilizando 200 mg de comprimido triturado e adição de água, sorbitol, glicerina, saborizante, sacarina sódica, goma xantana, ácido cítrico, sorbato de potássio, metilparabeno, citrato sódico, propilparabeno e corante. Estável por 60 dias nas temperaturas de 6°C e 25°C (PROVENZA <i>et al.</i> , 2014)
Gabapentina 400 mg cap	Suspensão de gabapentina com 5 g do pó das cápsulas e 100 mL de <i>SyrSpend</i> ® SF (SORENSEN; VOUDRIE; GEHRIG, 2012)
Glibenclamida 5 mg com	Comprimido triturado e suspensão em água (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Haloperidol 5 mg com	Comprimido triturado até obtenção de pó fino e adição de <i>Syrspend</i> ® SF PH 4 até formar uma pasta (POLONINI <i>et al.</i> , 2016)
Hidralazina 50 mg com	Drágea triturada e suspensão em água com conservantes e umectantes (OKEKE <i>et al.</i> , 2003)
Hidroclorotiazida 25 mg com	Suspensão de hidroclorotiazida 2,5 mg/mL obtida pela trituração de 10 comprimidos de 25 mg, incorporação ao pó: glicerol 20%, metilcelulose, ácido cítrico para manter o pH entre 3-3,5 e água destilada com parabenos qsp 100 mL (SANTOVENA; HERNÁNDEZ-PAIZ; FARIÑA, 2012)
Isossorbida 20 mg com	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
Ivermectina 6 mg com	Comprimido não pode ser macerado (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Lactulose 667 mg/mL xpe	Diluição de líquidos viscosos com água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Levodopa 200 mg e benserazida 50 mg com	Comprimido triturado e adição de <i>Ora Sweet</i> ® e <i>Ora Plus</i> ® na proporção 1:1 (NAHATA; MOROSCO; LEGUIRE, 2000)
Levofloxacin 500 mg com	Suspensão de levofloxacin 50 mg/mL obtida pela trituração de seis comprimidos de 500 mg e adição de xarope de morango e <i>Ora Plus</i> ® na mesma proporção. Estabilidade para até 57 dias em armazenamento de 23-25°C ou 3-5°C (VANDENBUSSCHE <i>et al.</i> , 1999)

Levotiroxina 25 mcg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspensão em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Loperamida 2 mg com	Comprimido triturado e suspensão em água (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Loratadina 10 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspensão em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Lorazepam 1 mg com	Solução de lorazepam 1 mg/mL obtida pela trituração do comprimido e adição de 0,87% glicerol, 0,1% de PEG 400 (polietilenoglicol) e 0,03% de propilenoglicol. Agitação longa para dispersar o fármaco (VAN DER VOSSSEN <i>et al.</i> , 2017)
Losartana 50 mg com	Suspensão oral de losartana 2,5 mg/mL obtida a partir de 250 mg do pó dos comprimidos triturados e adição de 5 mL de água purificada, 50 mL de <i>Ora Plus</i> ® e qsp 100 mL de <i>Ora Sweet</i> ® SF. (ALLEN, 2012). Medicamento pode ser administrado com ou sem alimento (DRUGS AND MEDICATIONS, 2020)
Metadona 5 mg com	Comprimido triturado e suspensão em xarope simples (PROVENZA <i>et al.</i> , 2015)
Metformina 500 mg com	Comprimido triturado e suspensão com o veículo composto por água potável e sucralose na proporção de 10 g de sucralose para 100 mL de água (10% v/v) (ALEMÓN-MEDINA <i>et al.</i> , 2015)
Metoclopramida 10 mg com	Comprimido triturado e dispersado em 20 mL de água (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Metoprolol 25 mg com	Comprimido de tartarato de metoprolol triturado e suspensão em mistura de <i>Ora Plus</i> ® e <i>Ora Sweet</i> ® na proporção 1:1 (ALLEN; ERICKSON, 1996)
Metronidazol 400 mg com	Comprimido triturado e suspensão em xarope simples (ALLEN; ERICKSON, 1996)
Morfina 10 mg com	Comprimido triturado e adição de água e xarope simples (MORALES <i>et al.</i> , 2006)
N-acetilcisteína 200 mg	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
Omeprazol 20 mg cap	Comprimido revestido ou cápsula com microesferas revestidas não podem ser triturados (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Oseltamivir 75 mg cap	Cápsulas abertas e dispersadas em xarope de cereja com benzoato de sódio 0,1% (WINIARSKI <i>et al.</i> , 2007)
Paracetamol 500 mg e codeína 30 mg com	O paracetamol efervescente disperso em água pode ser administrado em sonda (PODILSKY <i>et al.</i> , 2009)
Picossulfato de sódio 7,5 mg/mL frasco 20mL gts	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica

Prednisona 20 mg com	Suspensão de prednisona 0,5 mg/mL obtida a partir da trituração de 2,5 comprimidos de 20 mg e adição de solução de álcool 10% e xarope simples qsp 100 mL (GUPTA; GIBBS; GHANEKAR, 1978)
Prometazina 25 mg com	Comprimido não pode ser triturado (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)
Propatilnitrato 10 mg com	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
Propranolol 40 mg com	Soluções de propranolol 2 mg/mL e 5 mg/mL podem ser preparadas triturando comprimidos de 40 mg e adição de <i>Ora Blend</i> ® SF (SORENSEN; VOUDRIE; GEHRIG, 2012)
Quetiapina 25 mg com	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
Ranitidina 150 mg/ 10 mL xpe	Diluição de líquidos viscosos com água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg, pirazinamida 400 mg e etambutol 275 mg com	Comprimido triturado e suspenso em água (KOEGELENBERG <i>et al.</i> , 2013)
Risperidona 1 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspensão em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Risperidona 2 mg com	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
<i>Saccharomyces</i> envelope 1 g	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica.
Sertralina 50 mg com	Comprimido pode ser macerado e disperso/suspensão em água (WHITE; BRADNAM, 2015)
Simeticona 75 mg/mL frasco 10 mL gts	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica.
Sinvastatina 20 mg com	Comprimido impróprio para ser triturado e disperso em água (JAMAL; DUMKE, 2012)
Sucralfato 1 g com	Comprimido triturado e adição de surfactante não iônico ou agente emulsionante e 15 mL de água (PATTERN, 1985)
Topiramato 25 mg com	Suspensão oral de topiramato 20 mg/mL obtida pela adição de 2 g do comprimido triturado, 50 mL de <i>Ora Plus</i> ® e qsp 100 mL de <i>Ora Sweet</i> ® (ALLEN, 2017)
Tramadol 50 mg cap	Suspensão líquida de tramadol obtida a partir de comprimidos triturados e adição de <i>Ora Plus</i> ® e xarope de morango na proporção 1:1 com posterior mistura (WAGNER <i>et al.</i> , 2003)
Varfarina 2,5 mcg com	Comprimido triturado e disperso em água. Atentar-se ao monitoramento da coagulação (EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, 2017)

Vitamina B1 300 mg com	Não foi encontrado na referência de elaboração do guia e na literatura científica
Vitamina B6 40 mg com	Comprimido triturado e misturado a <i>Ora Sweet</i> ® e <i>Ora Plus</i> ® na proporção 1:1. É instável na presença de água e difícil de macerar, sendo necessário administrar logo após a preparação (JOHNSON <i>et al.</i> , 2011; MOHAMED-AHMED <i>et al.</i> , 2017)

AP: adequação posológica; cap: cápsula; com: comprimido; com rev: comprimido revestido; EF: especialidade farmacêutica; EM: erro de medicação; gts: gotas; sol or: solução oral; xpe: xarope.

Fonte: TOMA, 2020.

## REFERÊNCIAS

- ALEMÓN-MEDINA, R. *et al.* Extemporaneous formulations of metformin for pediatric endocrinology: physicochemical integrity, cytotoxicity of sweeteners, and quantitation of plasma levels. *Clinical Therapeutics*, New York, v. 37, n. 8, p. 1689-1702, 2015.
- ALLEN, L. V. Topiramate 20 mg/mL oral suspension. *U.S. Pharmacist*, New York, v. 42, n. 5, p. 46-47, 2017.
- ALLEN, L. V.; ERICKSON, M. A. Stability of labetalol hydrochloride, metoprolol tartrate, verapamil hydrochloride, and spironolactone with hydrochlorothiazide in extemporaneously compounded oral liquids. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Oxford, v. 53, n. 19, p. 2304-2309, 1996.
- BRASIL. Anvisa. *Assistência segura: uma reflexão teórica aplicada à prática*. Brasília: ANVISA, 2017.
- ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância: até que enfim no Brasil. *Saúde em debate*, Rio de Janeiro, n. 49/50, p. 80-82, 1996.
- BECKWITH, M. C. *et al.* A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. *Hospital Pharmacy*, Thousand Oaks, v. 39, n. 3, p. 225-237, Mar. 2004.
- BENZI, J. R. DE L.; MASTROIANNI, P. C. Analysis of extemporaneous oral liquid from commercially available drugs in hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, São Paulo, SP, v. 52, n. 3, p. 517-525, 2016.
- BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, 27 jan. 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009. Aprova os guias de farmacovigilância para a execução da RDC nº4, de 10.02.2009. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, 28 out. 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 63, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, edição 144, 29 jul. 2020b, seção 1, p. 69.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, edição 143, 26 jul. 2013b, seção 1, p. 32.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, fev. 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 51, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, edição 189, 1 out. 2014, seção 1, p. 50-51.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, 8 out. 2007, p. 23-24.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, edição 144, 29 jul. 2020a, seção 1, p. 64.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n. 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, edição 62, 2 abr. 2013a, seção 1, p. 43.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, edição 140, 24 jul. 2009b, seção 1, p. 45-46.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, edição 215, 10 nov. 1998, seção 1, p. 18-22.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM) da ANVISA. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, 1 maio 2001.

- BUCKLES, J.; WALTERS, V. The stability of amitriptyline hydrochloride in aqueous solution. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Oxford, v. 1, n. 2, p. 107-112, June 1976.
- BUONTEMPO, F. *et al.* Carvedilol stability in paediatric oral liquid formulations. *Farmacia Hospitalaria*, Madrid, v. 34, n. 6, p. 293-297, 2010.
- CAPUCHO, H. C.; MASTROIANNI, P. C.; CUFFINI, S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármaco, efetividade e segurança dos medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, Araraquara, v. 29, n. 3, p. 277-283, 2008.
- CASAS, M.; ÁLVAREZ, J.; LUCERO, M. J. Physicochemical stability of captopril and enalapril extemporaneous formulations for pediatric patients. *Pharmaceutical Development and Technology*, Abingdon, v. 20, n. 3, p. 271-278, 26 Nov. 2013.
- CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE SÃO PAULO (CVS). Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Portaria CVS nº 5, de cinco de fevereiro de 2010. Atualiza o fluxo de notificações em farmacovigilância para os Detentores de Registro de Medicamentos no Estado de São Paulo e dá providências correlatas. *Diário Oficial do Estado*: São Paulo, 6 fev. 2010, p. 15.
- CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE SÃO PAULO (CVS). Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Quem somos. CVS, [2014]. Disponível em: <https://cvs.saude.sp.gov.br/quemsomos.asp>. Acesso em: 24 set. 2014.
- CLASSEN, D. C. *et al.* ‘Global trigger tool’ shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Affairs*, Millwood, v. 30, n. 4, p. 581-589, 2011.
- COELHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P. Sistema de farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 631-640, 1999.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016. Disponível em: [https://www.cff.org.br/userfiles/Profar\\_Arcabouco\\_TELA\\_FINAL.pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf). Acesso em: 16 jan. de 2021.
- CORNISH, P. “Avoid the crush”: hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. *Canadian Medical Association Journal*, Ottawa, v. 172, n. 7, p. 871-872, 29 Mar. 2005.
- DIAS, M. F. Introdução à Farmacovigilância. *In*: STORPIRTIS, S.; MORI, A. L. P. M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. *Farmácia clínica e atenção farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 46-63.
- DRUGS AND MEDICATIONS. 2020. Disponível em: <https://www.drugs.com/>. Acesso em: 23 jan. 2020.

EDWARDS, I. R.; BENCHEIKH, R. S. Pharmacovigilance is...vigilance. *Drug Safety*, Auckland, v. 39, n. 4, p. 281-285, 2016.

EDWARDS, R. The WHO world alliance for patient safety: a new challenge or an old one neglected?. *Drug Safety*, Auckland, v. 28, n. 5, p. 379-386, 2005.

EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES. Ministério da Educação. Recomendações para administração de medicamentos via sonda. Dourados: UFGD, 2017.

ENSOM, M. H. H. *et al.* Stability of propranolol in extemporaneously compounded suspensions. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, Ottawa, v. 66, n. 2, p. 118-124, 2013.

FERREIRA, A. O. *et al.* Feasibility of amlodipine besylate, chloroquine phosphate, dapsone, phenytoin, pyridoxine hydrochloride, sulfadiazine, sulfasalazine, tetracycline hydrochloride, trimethoprim and zonisamide in SyrSpend® SF PH4 oral suspensions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Amsterdam, v. 118, p. 105-112, 2016.

FODIL, M. *et al.* Assessment of clinical practices for crushing medication in geriatric units. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, Heidelberg, v. 21, n. 8, p. 904-908, 2017.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Guidance for Industry*. ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, Manufacturing, and Controls Information. Dez 2004. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andaspharmaceutical-solid-polymorphism-chemistry-manufacturing-and-controls-information>. Acesso em: 21 junho 2021.

GROL, R. Improving the quality of medical care: building bridges among professional pride, payer profit, and patient satisfaction. *JAMA*, Chicago, v. 286, n. 20, p. 2578-2585, Nov. 2001.

GUPTA, V. D.; GIBBS, C. W.; GHANEKAR, A. G. Stability of pediatric liquid dosage forms of ethacrynic acid, indomethacin, methyldopate hydrochloride, prednisone and spironolactone. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Oxford, v. 35, n. 11, p. 1382-1385, 1978.

JAMAL, Y.; DUMKE, E. H. Padronização de medicamentos sólidos orais via sonda nasoenteral em um hospital de Cascavel, Paraná. *Thêma et Scientia*, Cascavel, v. 2, n. 2, p. 91-106, jul./dez. 2012.

JELVEGHARI, M.; NOKHODCHI, A. Development and chemical stability studies of alcohol-free phenobarbital solution for use in pediatrics: a technical note. *AAPS PharmSciTech*, New York, v. 9, n. 3, p. 939-943, Sept. 2008.

JOHNSON, C. E. *et al.* Stability of an extemporaneous alcohol-free melatonin suspension. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Bethesda, v. 68, n. 5, p. 420-423, 1 Mar. 2011.

- JOHNSON, C. E. *et al.* Stability of ciprofloxacin in an extemporaneous oral liquid dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, Edmond, v. 2, n. 4, p. 314-317, 1988.
- JOHNSON, C. E.; HART S. M. Stability of an extemporaneously compounded baclofen oral liquid. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Oxford, v. 50. p. 2353-2355, 1993.
- JOVER BOTELLA, A. *et al.* Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina. *Farmacia Hospitalaria*, Madrid, v. 35, n. 1, p. 28-31, 2011.
- KOEGELENBERG, C. F. N. *et al.* The pharmacokinetics of enteral antituberculosis drugs in patients requiring intensive care. *South African Medical Journal*, Cape Town, v. 103, n. 6, p. 394-398, 2013.
- KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; DONALDSON, M. S. To err is human: building a safer health system. Washington: National Academy Press, 2000.
- LOGRIPPO, S. *et al.* Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place!. *Clinical Interventions in Aging*, Macclesfield, v. 12, p. 241-251, 2017.
- LWIN, E. M. P. *et al.* Stability studies of extemporaneously compounded clobazam oral suspension. *Annals of Pharmacotherapy*, Thousand Oaks, v. 50, n. 2, p. 155-156, 2016.
- MASTROIANNI, P. C.; LUCCHETTA, R. C. Regulamentação sanitária de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, Araraquara, v. 32, n. 1, p. 127-132, 2011.
- MASTROIANNI, P. C.; VARALLO, F. R. *Farmacovigilância para uso racional de medicamentos*. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- MASTROIANNI, P. C; FORGERINI, M. Drug administration adjustments for elderly patients with dysphagia: a case report. *Dementia & Neuropsychologia*, São Paulo, SP, v. 12, n. 1, p. 97-100, 2018.
- MCINTYRE, A. R.; LIPMAN, N. S. Amoxicillin-clavulanic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole in rodent feed and water: effects of compounding on antibiotic stability. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, Memphis, v. 46, n. 5, p. 26-32, 2007.
- MELGAREJO, C. R. V; MASTROIANNI, P. C.; VARALLO, F. R. *Promoção da cultura de notificação de incidentes em saúde*. São Paulo: Editora UNESP, 2019.
- MENDES, C. *et al.* Physicochemical and microbiological stability studies of extemporaneous antihypertensive pediatric suspensions for hospital use. *Pharmaceutical Development and Technology*, Abingdon, v. 18, n. 4, p. 813-820, 2013.
- MERINO-BOHÓRQUEZ, V. *et al.* Physicochemical and microbiological stability of two news oral liquid formulations of clonidine hydrochloride for pediatric patients. *Pharmaceutical Development and Technology*, Abingdon, v. 24, n. 4, p. 465-478, 2019.

MOHAMED-AHMED, A. H. A. *et al.* Quality and stability of extemporaneous pyridoxal phosphate preparations used in the treatment of paediatric epilepsy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, London, v. 69, n. 4, p. 480-488, 2017.

MORALES, M. E. *et al.* Estabilidad de una formulación oral líquida de morfina para pediatria. *Farmacia Hospitalaria*, Madrid, v. 30, n. 1, p. 29-32, 2006.

MORRI, M. *et al.* First development, optimization, and stability control of a pediatric oral atenolol formulation. *AAPS PharmSciTech*, New York, v.19, n. 4, p. 1781-1788, 2018.

MOTA, D. M.; VIGO, A.; KUCHENBECKER, R. S. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 34, n. 10, p. e00000218, dez. 2018.

MULLA, H. *et al.* Assessment of liquid captopril formulations used in children. *Archives of Disease in Childhood*, London, v. 96, n. 3, p. 293-296, 1 Mar. 2011.

NAHATA, M. C. Stability of amiodarone in an oral suspension stored under refrigeration and at room temperature. *Annals of Pharmacotherapy*, Thousand Oaks, v. 31, n. 7-8, p. 851-852, 1997.

NAHATA, M. C.; MOROSCO, R. S.; LEGUIRE, L. E. Development of two stable oral suspensions of levodopa-carbidopa for children with amblyopia. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, West Deptford, v. 37, n. 6, p. 333-337, 2000.

NEWTON, D. W.; SCHULMAN, S. G.; BECKER, C. H. Limitations of compounding diazepam suspensions from tablets. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Oxford, v. 33, n. 5, p. 450-452, 1976.

OKEKE, C. C. *et al.* Stability of hydralazine hydrochloride in both flavored and nonflavored extemporaneous preparations. *The International Journal of Pharmaceutical Compounding*, Edmond, v. 7, n. 4, p. 313-319, 2003.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). *Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica*: Proposta. Brasília: Organização Panamericana de Saúde, 2002.

PATTERN, R. F. Alternate methods of preparing a sucralfate suspension. *Gastrointestinal Endoscopy*, Philadelphia, v. 31, n. 1, p. 50, 1985.

PODILSKY, G. *et al.* The bioavailability of bromazepam, omeprazole and paracetamol given by nasogastric feeding tube. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Heidelberg, v. 65, n. 5, p. 435-442, 2009.

POLONINI, H. C. *et al.* Compatibility of cholecalciferol, haloperidol, imipramine hydrochloride, levodopa/carbidopa, lorazepam, minocycline hydrochloride, tacrolimus monohydrate, terbinafine, tramadol hydrochloride and valsartan in SyrSpend SF PH4 oral suspensions. *Die Pharmazie*, Eschborn, v. 71, n. 4, p. 185-191, 2016.

- POWER, M.; STEWART, K.; BROTHERTON, A. What is the NHS Safety Thermometer?. *Clinical Risk*, London, v. 18, n. 5, p. 163-169, 2012.
- PROVENZA, N. *et al.* Design of pediatric oral formulations with a low proportion of methadone or phenobarbital for the treatment of neonatal abstinence syndrome. *Pharmaceutical Development and Technology*, Abingdon, v. 21, n. 6 p. 755-762, 2015.
- PROVENZA, N. *et al.* Permeation studies through porcine small intestine of furosemide solutions for personalised paediatric administration. *International Journal of Pharmaceutics*, Amsterdam, v. 475, n. 1-2, p. 208-213, 2014.
- REASON, J. Human error: models and management. *British Medical Journal*, London, v. 320, n.7237, p. 768-770, 2000.
- ROSTAMI, P. *et al.* Learning from the design, development and implementation of the Medication Safety Thermometer. *International Journal of Quality in Health Care*, Cary, v. 29, n. 2, p. 301-309, 2017.
- SANTOS, O. M. M. *et al.* Polymorphism: an evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the Farmácia Popular Rede Própria. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 1-24, Mar. 2014.
- SANTOVEÑA, A., HERNÁNDEZ-PAIZ, Z., FARIÑA, J.B. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide. *International Journal of Pharmaceutics*, Amsterdam, v. 423, n. 2, p.360-364, 2012.
- SÃO PAULO (Estado). Portaria CVS nº 5, de cinco de fevereiro de 2010. Atualiza o fluxo de notificações em farmacovigilância para os Detentores de Registro de Medicamentos no Estado de São Paulo e dá providências correlatas. *Diário Oficial do Estado*: São Paulo, SP, 6 fev. 2010, p. 15.
- SESTILI, M. *et al.* Detection of medication errors in hospital discharge communications of patients on Enteral nutrition. *Nutritional Therapy and Metabolism*, Milan, v. 32, n. 3, p. 152-154, 2014.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR E SERVIÇOS DE SAÚDE (SBRAFH). *Padrões mínimos para farmácia hospitalar e serviços de saúde*. 3. ed. São Paulo: SBRAFH, 2017.
- SORENSEN, B.; VOUDRIE, M.A.; GEHRIG, D. Peer reviewed stability of gabapentin in SyrSpend SF. *The International Journal of Pharmaceutical Compounding*, Edmond, v. 16, n. 4, p. 347-349, 2012.
- SOUSA, P.; MENDES, W. *Segurança do paciente: conhecendo os riscos nas organizações de saúde*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2019.
- STROM, J. G.; KALU, A. U. Formulation and stability of diazepam suspension compounded from tablets. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Oxford, v. 43, n. 6, p. 1489-1491, 1986.

TOMA, M. M. A farmacotécnica hospitalar das adequações posológicas e a ocorrência de evento adverso ao medicamento. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Ciências e Letras, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, São Paulo, 2020.

TYNES, C. R. et al. Chiral stability of an extemporaneously prepared clopidogrel bisulfate oral suspension. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, Memphis, v. 19, n. 1, p. 25-29, 2014.

VAN DER VOSSSEN, A. C. et al. Formulating a poorly water soluble drug into an oral solution suitable for paediatric patients; lorazepam as a model drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Amsterdam, v. 100, p. 205-210, 2017.

VANDENBUSSCHE, H. L. et al. Stability of levofloxacin in an extemporaneously compounded oral liquid. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Oxford, v. 56, n. 22, p. 2316-2318, 1999.

VARALLO, F. R. et al. Confounding variables and the performance of triggers in detecting unreported adverse drug reactions. *Clinical Therapeutics*, New York, v. 39, n. 4, p. 686-696, 2017.

VARALLO, F. R.; FORGERINI, M.; HERDEIRO, M. T.; MASTROIANNI, P. C. Harmonization of pharmacovigilance regulation in Brazil: opportunities to improve risk communication. *Clinical Therapeutics*, New York, Princeton, v. 41, n. 3, p. 598-603, mar. 2019.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. C. *Farmacovigilância: da teoria à prática*. São Paulo: Editora UNESP, 2013.

VOGLER, M. Pharmacovigilance in Brazil: a system on the move. Uppsala Reports, 2019. Disponível em: <https://www.uppsalareports.org/articles/pharmacovigilance-in-brazil/>. Acesso em: 11 fev. 2020.

VOGLER, M. et al. Electronic Reporting Systems in Pharmacovigilance: The Implementation of VigiFlow in Brazil. *Pharmaceutical Medicine*, Cham, v. 34, n. 5, p. 327-334, 15 Sep. 2020.

WAGNER, D. S. et al. Stability of oral liquid preparations of tramadol in strawberry syrup and a sugar-free vehicle. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Oxford, v. 60, n. 12, p. 1268-1270, 2003.

WENNERBERG, J. E. *Tracking medicine a researcher's quest to understand health care*. New York: Oxford University Press, 2010.

WHITE, R.; BRADNAM, V. Handbook of drug administration via enteral feeding tubes. 3. ed. London: *Pharmaceutical Press*, 2015.

WINIARSKI, A. P. et al. Preparation and stability of extemporaneous oral liquid formulations of oseltamivir using commercially available capsules. *Journal of the American Pharmacists Association*, Washington, v. 47, n. 6, p. 747-755, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Conceptual framework for the international classification for patient safety*. [Geneva, Switzerland]: WHO, 2009. 154 p. Version 1.1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global patient safety action plan 2021-2030: towards eliminating avoidable harm in health care*. Second Draft. Geneva, Switzerland: WHO, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Medication safety in high-risk situations*. Geneva: WHO, 2019a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Medication safety in polypharmacy*. Geneva: WHO, 2019b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Medication safety in transitions of care*. Geneva: WHO, 2019c.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Medication without harm: global Patient safety challenge on medication safety*. I. Geneva: WHO; 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Patient safety solutions preamble*. WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions. Geneva: WHO, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The importance of pharmacovigilance- Safety Monitoring of Medical Products*. Geneva: WHO, 2002.

