UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CAMPUS ARARAQUARA

VALIDAÇÃO DE FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS

MARÍLIA AMARAL COSTA

ORIENTADORA: Prof[a]. Dr[a]. Patrícia de Carvalho Mastroianni

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Luis Vitor Silva do Sacramento

ARARAQUARA

2013

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CAMPUS ARARAQUARA

VALIDAÇÃO DE FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSAS A PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

MARÍLIA AMARAL COSTA

ORIENTADORA: Prof[a]. Dr[a]. Patrícia de Carvalho Mastroianni

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Luis Vitor Silva do Sacramento

ARARAQUARA

2013

Ficha Catalográfica
Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

C837v

Costa, Marília Amaral
Validação do Formulário de Notificação de Eventos Adversos a Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Marília Amaral Costa. – Araraquara, 2013
133 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas
Orientador: Patrícia de Carvalho Mastroianni
Coorientador: Luis Vitor da Silva Sacramento

1. Notificação. 2. Eventos Adversos. 3. Reações Adversas. 4. Plantas Medicinais. 5. Formulário. 6. Farmacovigilância. I. Mastroianni, Patrícia de Carvalho, orient. II. Sacramento, Luis Vitor da Silva. III. Título.

CAPES: 40300005

Dedico este trabalho a meu marido Ricardo, minha mãe Fátima e meu pai Geraldo. Obrigada por todo amor, apoio, incentivo e ajuda durante esses anos!

Agradecimento

Ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, pela realização deste trabalho;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pela bolsa concedida;

Ao meu marido Ricardo, por todos os momentos em que me ajudou frente às dificuldades encontradas e por sempre me ouvir;

À minha mãe Fátima, por todo amor e ajuda dedicados na elaboração deste trabalho;

Ao meu pai Geraldo, por sempre acreditar e confiar em minha competência;

À minha irmã Nati, pelas palavras de ajuda quando precisava e ajuda em buscar voluntários;

À minha avó Maria, pelos lanchinhos que me trouxe durante a elaboração do trabalho;

À minha amiga Leila, por entender completamente tudo durante esses anos e me ouvir por horas no telefone;

Aos meus queridos amigos Juhan, Angélica, Débora e Mariana, pela amizade conquistada nesses anos, pelos conselhos, ajuda com meus voluntários, deduções com a estatística, conversas, risadas e almoços. Obrigada por existirem!

Ao Prof. Dr. Luis Vitor da Silva Sacramento, pela acolhida e tempo dedicado a este trabalho;

A todos os voluntários que aceitaram em participar da presente pesquisa.

RESUMO

A utilização de plantas medicinais como forma de tratar doenças é uma prática que ocorre desde os tempos mais antigos. Nos dias atuais, a população idosa traz consigo esta prática e grande parte das pessoas faz uso de plantas medicinais por acreditarem que “por ser natural, não faz mal”. Sabe-se que as plantas medicinais podem levar ao aparecimento de eventos adversos, porém estes são pouco relatados ao profissional da saúde pelo fato do paciente não relacionar o uso da planta medicinal ou medicamento fitoterápico ao evento adverso apresentado. A farmacovigilância relacionada a plantas medicinais, no Brasil, não é totalmente eficaz. A subnotificação de eventos adversos, o não treinamento do profissional de saúde e a não valorização de que plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos desencadeiam eventos adversos podem levar ao aparecimento dos mesmos sintomas em outros pacientes. Logo, o presente trabalho visou validar um instrumento de notificação de eventos adversos específico a plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em profissionais de saúde (farmacêuticos, médicos, nutricionistas, enfermeiros e dentistas) através da utilização de dois casos clínicos fictícios, entregues e tempos diferentes, juntamente com uma amostra de planta referente a cada caso clínico e um Guia auxiliar ao preenchimento do formulário no segundo momento. Foi realizada a validação parcial do formulário de notificação, tendo em vista que o entendimento de alguns campos do formulário não foram devidamente preenchidos por falta de compreensão de conceitos ou interpretação dos casos clínicos. Observou-se uma possível não utilização do guia disponível, levando a um preenchimento inadequado ou incompleto da notificação, o que pode acarretar no não entendimento do real evento adverso observado. Todos os itens do formulário foram avaliados de acordo com a confiabilidade e integridade das respostas, levando a uma sugestão de melhor elaboração do formulário de notificação e inclusão de informações no Guia auxiliar, de modo a garantir uma notificação adequada pelo profissional de saúde. A partir dos resultados obtidos na pesquisa, o formulário de notificação proposto sofre algumas modificações de modo a garantir seu melhor preenchimento. O estudo mostrou que é fundamental a estes profissionais cursos de capacitação para valorizar a importância de eventos adversos em plantas medicinais e que estas devem ser utilizadas de forma racional.

Palavras-chave: Notificação, Eventos Adversos, Reações Adversas, Plantas Medicinais, Formulário, Farmacovigilância.

ABSTRACT

The use of medicinal plants as a way to treat disease is a practice that occurs from the earliest times. Nowadays, the elderly population carries this practice and most people make use of medicinal plants for believing that as it is natural, will not cause prejudice for their health. It is known that medicinal plants can lead to the onset of adverse events, but these are not reported to health care because the patient does not relate to the use of medicinal plant or herbal medicine to adverse events submitted. Pharmacovigilance related to medicinal plants in Brazil is not fully effective. Underreporting of adverse events, health professionals not trained and not appreciated that medicinal plants and herbal medicines trigger adverse events can lead to the appearance of the same symptoms in other patients. Therefore, this study aimed to validate an instrument for reporting of adverse events specific to medicinal plants and herbal medicines using as volunteer health professionals (pharmacists, physicians, dietitians, nurses, and dentists) using two clinical cases fictitious delivered, at different times, along with a sample of plant for each clinical case and a Guide to help to complete the form on the second time. It was observed that even the Guide was available, it could be not used, which may result in no real understanding of the adverse effects observed. All items on the form were evaluated according to the reliability and completeness of responses, leading to a suggestion of better preparing the notification form and inclusion of auxiliary information in the Guide, to ensure proper notification by the health professional. From the results obtained in this research, the proposed notification form undergoes some modifications to ensure your best fill. The study showed that it is essential to these professional training courses to enhance the importance of adverse events in medicinal plants and these should be used rationally.

Keywords: Notification, Adverse Events, Medicinal Plants, Form, Pharmacovigilance.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos itens do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos segundo relevância e indicação de notificação. **..... 37**

Tabela 2. Interpretação do valor de *Kappa (K)*. **..... 42**

Tabela 3. Porcentagem de respostas corretas relacionando dois casos clínicos para validação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos referente à parte "Informações sobre o paciente". 2012. **..... 48**

Tabela 4. Porcentagem de respostas corretas relacionando dois casos clínicos para validação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos referente à parte "Informação sobre a reação adversa suspeita". 2012. **..... 49**

Tabela 5. Porcentagem de respostas corretas relacionando dois casos clínicos para validação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos referente à parte "Identificação da planta medicinal utilizada". 2012. **..... 50**

Tabela 6. Porcentagem de respostas corretas relacionando dois casos clínicos para validação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos referente à parte "Medicamentos concomitantes e histórico clínico". 2012. **..... 51**

Tabela 7. Relação, em porcentagem, de preenchimento de campos incorretos nos casos clínicos 1 e 2 do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012. **..... 55**

Tabela 8. Relação dos campos não preenchidos do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos comparando ambos os casos clínicos. 2012. **..... 56**

Tabela 9. Porcentagem de concordância dos itens Imprescindíveis referentes ao formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012. ..... **61**

Tabela 10. Porcentagem de concordância dos itens Necessários referentes ao formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012. ..... **62**

Tabela 11. Porcentagem de concordância dos itens Recomendados referentes ao formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012. ..... **63**

Tabela 12. Valores e classificação do índice *kappa* para cada item do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012. ..... **64**

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Parte “Informações sobre o paciente” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. **..... 31**

Figura 2. Parte “Informações sobre a reação adversa suspeita” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. **..... 32**

Figura 3. Parte “Informações da planta medicinal utilizada” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. **..... 33**

Figura 4. Parte “Identificação do fitoterápico utilizado” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. **..... 34**

Figura 5. Parte “Medicamentos concomitantes e histórico clínico” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. **..... 34**

Figura 6. Parte “Suspeita de inefetividade terapêutica” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. **..... 35**

Figura 7. Parte “Dados do notificador” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. **..... 35**

Figura 8. Materiais recebidos pelos voluntários em cada etapa da pesquisa. **..... 41**

Figura 9. Relação dos convidados a participar do estudo de notificação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2011-2012**..... 45**

Figura 10. Relação dos profissionais de saúde como voluntários para validação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012. **..... 46**

Figura 11. Diferença no preenchimento dos casos clínicos em cada item referente à parte "Informação sobre a reação adversa suspeita" do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012. ..... **58**

Figura 12. Diferença no preenchimento dos casos clínicos em cada item referente à parte "Identificação da planta medicinal utilizada" do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012. ..... **59**

Figura 13. Diferença no preenchimento dos casos clínicos em cada item referente à parte "Medicamentos concomitantes e histórico clínico" do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012. ..... **60**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS: ácido acetil salicílico

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEBRID: Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

FDA: *Food and Drug Administration*

NOTIVISA: Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária

OMS: Organização Mundial da Saúde

SIT: Suspeita de Inefetividade Terapêutica

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 15
2. REVISÃO DA LITERATURA 19
3. OBJETIVOS 28

2.1. OBJETIVO GERAL 29

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 29

4. METODOLOGIA 30

4.1. PLANEJAMENTO DA PESQUISA 31

4.2. LOCAL DE ESTUDO 32

4.3. UNIVERSO DE PESQUISA 32

4.4. AMOSTRA..... 33

4.5. DESCRIÇÃO DO FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS 34

4.6. CLASSIFICAÇÃO DOS ITENS 38

4.7. DESCRIÇÃO DO GUIA AUXILIAR 41

4.8. ELABORAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO 41

4.9. PREPARO DAS AMOSTRAS E PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO 42

4.10. PERÍODO E COLETA DE DADOS 43

4.11. ANÁLISE DE DADOS 44

4.12. ORGANIZAÇÃO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA 44

4.13. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 46

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO 47

5.1. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA 48

5.2. ANÁLISE DO PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICO..... 50

5.3. CONFIABILIDADE 63

5.3.1. PORCENTAGEM DE CONCORDÂNCIA 63

5.3.2. USO DO GUIA AUXILIAR 66

5.4. PRECISÃO E INTEGRIDADE DAS RESPOSTAS 66

5.4.1. ESTATÍSTICA *KAPPA* 66

5.5. MODIFICAÇÕES NO FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS 68

5.6. MODIFICAÇÕES NO GUIA AUXILIAR 69

5.7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO 70

6. CONCLUSÃO 71

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 74

8. ANEXOS 88

ANEXO A – NOTIVISA: FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DISPONÍVEL PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE CADASTRADOS 89

ANEXO B – NOTIVISA: FORMULÁIO DE ACESSO AO CIDADÃO PARA NOTIFICAÇÃO 90

ANEXO C – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO (FRANÇA) 91

ANEXO D – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO (EUA) 93

ANEXO E – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO (INGLATERRA) 97

ANEXO F – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO (ITÁLIA) 103

ANEXO G – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS (PROPOSTA) 104

ANEXO H – GUIA AUXILIAR 106

ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 118

ANEXO J – QUADRO DE CORES 119

ANEXO K – CASO CLÍNICO 1 120

ANEXO L – CASO CLÍNICO 2 121

ANEXO M – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 122

ANEXO N – TABELAS *KAPPA* 123

ANEXO O – FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS (MODIFICADO) 128

ANEXO P – GUIA AUXILIAR (MODIFICADO) 130

1. Introdução

A utilização de plantas medicinais como forma de tratar doenças é uma prática que ocorre desde os tempos mais antigos, uma vez que a medicina alopática não era ainda de acesso a maioria da população. Nos dias atuais, a população idosa traz consigo esta prática e grande parte das pessoas faz uso de plantas medicinais por acreditarem que “por ser natural, não faz mal”, além de seu baixo custo, grande acessibilidade, interesse em medicinas alternativas e elevada tendência da população pela auto-medicação.

As plantas medicinais são de fácil acesso, porém o seu não reconhecimento adequado, sua utilização incorreta e sua preparação inadequada podem acarretar em eventos adversos, inclusive, levar a óbito. Sua aquisição pode ser feita de modo indiscriminado em ervarias, farmácias e supermercados, como os sachês de chá, que são preparados a partir de plantas medicinais. É importante mencionar que a época da colheita da planta pode interferir na concentração de seus constituintes, logo, o controle de qualidade do produto é fundamental. Uma pessoa leiga pode não diferenciar a olho nu uma planta de uma mesma família, porém de espécies diferentes, fazendo uso da planta errada, podendo não atingir o efeito esperado ou causando uma reação indesejada.

Por possuírem substâncias “estranhas” para o organismo humano, as plantas medicinais podem desencadear respostas do mesmo frente a seus compostos. Seus constituintes podem interagir com alimentos e medicamentos de uso contínuo do paciente, de modo a acentuar ou diminuir sua ação. Logo, as plantas medicinais devem ser utilizadas de forma racional pela população.

A adulteração no comércio de plantas medicinais é um fator diretamente relacionado ao aparecimento de eventos adversos. Esta adulteração é feita muitas vezes através da mistura de drogas vegetais da mesma planta ou da mistura de várias espécies semelhantes e até mesmo com a incorporação de medicamentos sintéticos.

Os eventos adversos desencadeados pelas plantas medicinais muitas vezes não são relacionados com a utilização das plantas, umas vez que as pessoas “esquecem” de mencionar ao clínico sobre seu uso, enquanto que o próprio clínico não questiona sobre o assunto. O profissional da saúde deve ser treinado para investigar durante uma anamnese todas as práticas de tratamento que o paciente em questão busca e utiliza.

Uma vez que o evento adverso identificado é relacionado ao uso de plantas medicinais, este deve ser notificado. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) possui um formulário de notificação de eventos adversos. Este formulário pode ser preenchido por profissionais da saúde e pelos próprios consumidores dos produtos, porém não é um formulário específico para plantas medicinais ou fitoterápicos, o que dificulta a valorização de eventos adversos quanto a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos, uma vez que a maior parte do preenchimento do formulário de notificação é feito para medicamentos alopáticos. Neste formulário, os profissionais da saúde podem descrever o evento adverso detalhadamente, porém a forma de utilização da planta medicinal/fitoterápico não é solicitada. Já as demais pessoas que não são profissionais da saúde podem preencher o formulário descrevendo de modo sucinto o evento adverso ocorrido.

A farmacovigilância no Brasil, embora verifique os problemas relacionados ao uso de medicamentos sintéticos, não atende às necessidades quando se trata da utilização de plantas medicinais e fitoterápicos. O Brasil possui uma vasta variedade de espécies de plantas, o que facilita ainda mais o acesso da população brasileira a elas, logo, a investigação de seu uso como forma curativa deve ser realizada sempre pelo profissional da saúde, o que sabemos não ser uma rotina em consultas.

Uma vez que os eventos adversos são notificados, a ANVISA é encarregada por analisar os mesmos, de modo a prevenir que outras pessoas façam uso da mesma forma que causou os eventos adversos. Logo, a subnotificação faz com que outras pessoas possam desencadear os mesmos eventos adversos já relatados.

Ainda não existem dados precisos sobre eventos adversos aos fitoterápicos no nosso país, tanto quanto dos efeitos econômicos causados por estes. A importância da notificação e da compilação das informações é um fator essencial para a promoção da saúde, ou seja, indispensável tanto para a segurança dos pacientes quanto para o sucesso da implementação dos fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS).

Um formulário de notificação específico para plantas medicinais e fitoterápicos valorizará os eventos adversos que podem ocorrer com a utilização destes produtos, alertando aos profissionais da saúde e à própria população quanto ao seu uso indiscriminado, uma vez que há profissionais da saúde, como médicos e nutricionistas, que prescrevem muitas plantas

medicinais ou fitoterápicos, sendo que estes últimos são distribuídos gratuitamente em farmácias do programa Farmácia Viva.

2. Revisão da Literatura

O uso da natureza com fins terapêuticos é tão antigo quanto à civilização humana. Medicinas milenares, como medicina chinesa, tibetana ou indiana-ayurvédica, relatam o uso de espécies vegetais como terapia. Como cultura de cura, receitas tradicionais são utilizadas contra doenças crônicas, enquanto que doenças agudas são preferencialmente tratadas por medicamentos ocidentais (BRASIL, 2012).

No Brasil, há registros que indicam a vinda de médicos portugueses em busca da escassez de medicamentos na Europa, tendo percebido a importância do uso de plantas pelos povos indígenas (BRASIL, 2012).

Além de sua grande contribuição na produção de medicamentos, as plantas medicinais são importantes como fitoterápicos (BRASIL, 2012). Segundo De Pasquale (1894), o termo fitoterapia foi introduzido para a terapêutica que utiliza medicamentos com princípios ativos advindos de plantas medicinais ou derivados vegetais, com origem no conhecimento e uso popular.

O uso de plantas medicinais é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um importante instrumento da assistência farmacêutica (WHO, 2011). A OMS divulgou que cerca de 70 a 90% da população faz uso de plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde (RAHMAN & SINGHAL, 2002; WHO, 2011). No Brasil, 82% da população faz uso de produtos à base de plantas medicinais nos seus cuidados de saúde (RODRIGUES; DE SIMONI, 2010).

Desde 1978 a OMS incentiva investimentos públicos em plantas medicinais, tendo em vista uma maior aceitação da Fitoterapia, uma prática sociocultural da comunidade, por profissionais de saúde na atenção básica e elevado uso pela população (HOMAR, 2005). Porém, trata-se de uma prática que sofre resistência pela classe médica em algumas regiões do Brasil, como exemplificado por Dutra (2009), que realizou uma pesquisa com 220 profissionais de saúde que atuam em unidades básicas de Anápolis, Goiás, sobre a utilização de fitoterápicos e plantas medicinais. Todos os farmacêuticos e dentistas mostraram-se favoráveis à utilização, bem como 65% dos enfermeiros, porém apenas 17% dos médicos concordaram com o uso de plantas medicinais e fitoterápicos.

Estima-se que o mercado mundial de fitoterápicos movimenta cerca de US$44 bilhões, segundo a consultoria *Analize and Realize*, que atende algumas das maiores indústrias

farmacêuticas do mundo. Segundo o boletim nº23 PLANFAVI/2012, entre 2009 e 2010, o mercado mundial de medicamentos derivados de plantas medicinais aumentou 13,4%, enquanto que o mercado de produtos sintéticos aumentou apenas 4,7%. No Brasil, em 2011, este mercado movimentou cerca de R$1,1 bilhão, o que representa um aumento de 13% em relação a 2010 (consultoria Pharmalaza, com base nos dados da consultoria IMS Health).

Segundo, Tachjian *et al*, (2010), a maior parte das pessoas faz uso de plantas como forma de prevenção ou tratamento de doenças. O aumento do número de pessoas obesas, a prevalência de doenças crônicas, dores, ansiedade e depressão são patologias que levam a um maior consumo de produtos naturais, tendo em vista o custo elevado da medicina tradicional.

A mídia influencia sobre o aumento do consumo *in natura* ou na forma de produtos derivados de plantas medicinais no Brasil e em outros países e continentes como Estados Unidos e Europa (CALIXTO, 2000; GENOVÉS *et al*., 2001; SOARES *et al*., 2006), como sendo um recurso terapêutico alternativo, isento de efeitos indesejáveis e desprovido de toxicidade e ou contra-indicações (SILVA & RITTER, 2002), além de ser justificado pela venda das formas derivadas das plantas em farmácias, supermercados e outros estabelecimentos, e pelo amplo comércio em locais públicos (SIMÕES *et al*., 1998).

Alguns países industrializados, como Canadá, França, Alemanha e Itália, fazem uso de plantas medicinais pela população (cerca de 70% a 90%) como recursos da medicina tradicional, denominada alternativa, não-convencional ou complementar (WHO, 2011). Aproximadamente 15 milhões de pessoas nos EUA fazem uso de plantas medicinais como remédio (EISENRBERG *et al*., 1998). Na Europa, o uso de plantas medicinais como remédio é amplamente disseminado e também bem estabelecido, como por exemplo a Espanha, onde cerca de 19% dos pacientes recorrem ao uso de plantas medicinais como prática de saúde, e a Alemanha, que consome cerca de metade dos extratos naturais produzidos na Europa, uma vez que a prática de auto-medicação é muito comum além de se tratar de um país onde o sistema de farmacovigilância a fitoterápicos é bem desenvolvido desde 1978 (CALAPAI, 2008; CALIXTO, 2000). Na Alemanha, cerca de 50% dos clínicos prescrevem fitoterápicos, além daqueles utilizados na automedicação, como forma de alívio ao sofrimento e menor eventos adversos encontrados, tendo em vista que trata-se de um país com órgão regulador (EMEA) de rigorosa exigência para registro de fitoterápicos (SCHULZ, *et al.*, 2002)

Para ajudar as pessoas a uma escolha adequada sobre a utilização dos produtos naturais, foram implementadas na União Européia diretrizes em abril de 2011, de modo a regulamentar os produtos naturais tradicionais e estabelecer um sistema de licenciamento (ROUTLEDGE, 2008).

A necessidade de informações confiáveis é um dos pontos importantes da Estratégia da Medicina Tradicional de 2002 pela OMS. Algumas informações são importantes para o conhecimento do usuário, como precauções do uso do produto, tendo em vista que pessoas com doenças podem fazer uso de plantas, logo pode ocorrer interações das plantas com outros medicamentos, como a erva de São João, que afeta a eficácia do contraceptivo oral e da warfarina (ANQUEZ-TRAXLER, 2011).

Países desenvolvidos possuem 67% da biodiversidade de plantas no planeta, porém a falta de conhecimento do uso tradicional das plantas medicinais e a devastação dos ambientes naturais reduzem a variabilidade destas plantas (BRASIL, 2006; BERMÚDEZ, OLIVEIRA MIRANDA, VELÁZQUEZ, 2005).

O Brasil apresenta cerca de 20% das espécies vegetais do planeta e 55 mil espécies descritas, correspondendo a 22% do total mundial (MARQUES, 2000; MITTERMEIER *et al*., 2003; TABARELLI *et al*., 2005). Esta rica biodiversidade ajuda na longa aceitação de plantas medicinais e conhecimentos tradicionais associados, porém, das 55 mil espécies, há relatos de investigação de apenas 0,4% da flora e de cinco mil espécies estudadas para fins médicos (GURIB-FAKIM, 2006; RATES, 2001). No país, o elevado uso de plantas medicinais está diretamente associado desde a cultura dos povos indígenas, até a crise econômica que afeta a população, assim como a dificuldade de assistência médica e altos preços de medicamentos industrializados, além da tendência à “consciência ecológica” estabelecida nos últimos anos pelos consumidores (SIMÕES *et al*., 1998).

Em função da rica biodiversidade e tecnologia para desenvolvimento de medicamentos da flora brasileira, a criação de uma política na área de plantas medicinais e fitoterápicos faz se necessária e, em 2006, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos foi aprovada, com objetivo de garantir à população brasileira o acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, assim como garantir o uso sustentável da biodiversidade (BRASIL, 2006). Porém, a falta de formação sobre medicinas tradicionais e uso de plantas

medicinais para médicos alopatas é um desafio para a OMS, bem como a falta de informação ao público sobre o uso racional da prática (OMS, 2002).

A toxicidade das plantas quando comparadas aos medicamentos alopáticos não é considerada relevante pela população, porém, trata-se de um grande problema de saúde pública, uma vez que seus próprios constituintes podem desencadear reações adversas, dependendo das características dos usuários, como idade, condições fisiológicas e características genéticas (DE SMET, 2004). A idiossincrasia entre os indivíduos deve ser considerada no momento da utilização das plantas, as quais podem ocasionar reações alérgicas, tratadas muitas vezes pela medicina ortodoxa (PINN, 2001). Além do que, o uso de diferentes plantas medicinais concomitantemente faz com que as pessoas fiquem expostas a reações adversas potenciais (TACHJIAN *et al*, 2010).

Medicamentos podem causar interações medicamentosas com a planta utilizada, assim como erros no diagnóstico, incorreta identificação da espécie da planta desejada, diferente uso em relação à forma tradicional, o que pode levar a superdosagem, inefetividade terapêutica e reações adversas (WHO, 2002). A substituição de plantas similares a olho nu, acidentalmente ou não, por partes parecidas de outros ingredientes mais baratos pode gerar resultados desastrosos (WHO, 2003). A utilização incorreta das plantas pode, também, comprometer a eficácia de tratamentos convencionais, por reduzir ou potencializar seus efeitos (CAPASSO *et al*, 2000).

Em muitos países, desenvolvidos ou não, as práticas e os produtos da medicina tradicional não são bem normatizados (OMS, 2011). As plantas medicinais no Brasil são utilizadas muitas vezes sem comprovação científica do efeito farmacológico ou pelo o que é informado pelo comerciante e propaganda, acarretando em um sério problema de saúde pública, uma vez que as plantas medicinais podem apresentar toxicidade, levando a efeitos adversos, muitas vezes causados por adulteração da droga ou interação com outros medicamentos (VEIGA JR *et al*., 2005). Metais pesados, medicamentos e parte de outras plantas podem ser considerados contaminantes de produtos naturais.

A segurança, eficácia, qualidade e definições de regulamentação sanitária adequadas fazem parte do desafio encontrado pela OMS (WHO, 2005). Vale ressaltar no Brasil que a fiscalização da comercialização em mercados públicos, feiras livres ou lojas de produtos

naturais é pequena (VEIGA JR *et al*., 2005), de modo que as plantas podem vir adulteradas ou com contaminantes, principalmente metais pesados, agrotóxicos, medicamentos, microorganismos e até partes de outras plantas (WHO, 2004; SAPER *et al*., 2008; CORNS, 2003).

Mais de 5000 suspeitas de reações adversas relacionadas a plantas foram relatadas a OMS antes de 1996 (SARDESAI, 2002). A necessidade de considerar a Fitoterapia e o uso de plantas medicinais com a mesma cautela com que se trata a alopatia é imediata e, para isso, novos estudos sobre a coleta de dados de reações adversas devem ser realizados.

Como forma de orientação, no Brasil, o projeto "Plantas Medicinais na Atenção Básica" em Foz do Iguaçu promove a capacitação de profissionais de saúde e de agricultores no cultivo de plantas medicinais, bem como cursos para a população sobre o uso seguro de plantas medicinais (RODRIGUES; SANTOS; DE SIMONI, 2011). Este tipo de projeto é fundamental para o uso racional de plantas medicinais, garantindo sua melhor eficácia e segurança, de modo a diminuir possíveis eventos adversos.

Muitas plantas medicinais possuem efeitos adversos que não são conhecidos ou identificados pelos usuários (*Medicines and Healthcare products Research Agency*, 2009). Cerca de 70% dos pacientes que fazem uso de plantas medicinais não informam, durante as consultas, seus médicos ou farmacêuticos, assim como são poucos os médicos que questionam os pacientes quanto ao uso, o que pode acarretar interações medicamentosas ou até mesmo risco de hemorragias em caso de procedimentos cirúrgicos, uma vez que alho, gengibre, ginkgo e ginseng asiático, usados muitas vezes indiscriminadamente, podem aumentar o risco de sangramentos (PRIBITKIN, 2001; TACHJIAN *et al*, 2010). A não notificação por profissionais de saúde tem como contribuição o fato dos mesmos não associarem o uso de plantas medicinais e fitoterápicos com o aparecimento de reações adversas (RAHMAN & SINGHAL, 2002; ADASUMILLI *et al*., 2002).

Uma pesquisa realizada no Reino Unido mostra que 7% das incidências de eventos adversos é decorrente do uso de fitoterápicos (ABBOTT *et al*., 1996; PINN, 2001). Em Taiwan e Hong Kong, estudos mostraram que a admissão hospitalar ocasionada por plantas varia de 0,2 a 0,5% (PINN, 2001).

Balbino & Dias (2010), em uma pesquisa realizada no banco de dados da Gerência da Farmacovigilância da ANVISA, de 1999 a 2009, analisaram que 64,4% das notificações realizadas sobre reações adversas a plantas medicinais e fitoterápicos foram feitas por mulheres. Esta variação entre homens e mulheres é conhecida na farmacovigilância, uma vez que as mulheres são duas vezes mais propensas a reações adversas (WIFFEN *et al*., 2002). Balbino & Dias verificaram também que 51% dos notificadores eram profissionais da saúde, sendo 58,8% farmacêuticos, 33,3% médicos e 7,8% enfermeiros.

No Brasil, a ANVISA disponibiliza em seu site um formulário de notificação de eventos adversos (NOTIVISA) não específico para plantas medicinais e Fitoterápicos de acesso aos profissionais de saúde (ANEXO A) e para a população em geral (ANEXO B). Também no Brasil, o Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas (CEBRID) possui um plano de farmacovigilância de plantas medicinais (PlanFavi), que tem a finalidade de informar eventos adversos oriundos por plantas medicinais através de boletins publicados a cada três meses, de acesso a todas as pessoas, discutindo curiosidades e mitos populares.

Em 2006, a França modificou seu formulário de notificação de eventos adversos (ANEXO C) que continha um campo para identificar a utilização de plantas medicinais/fitoterápicos por um formulário de notificação geral, não específico e sem o campo do formulário anterior. Os Estados Unidos possui o MedWatch como sistema de notificação de reações adversas (ANEXO D). Trata-se de um formulário extenso e completo, porém também não há nenhum campo para selecionar se foi utilizado Fitoterápico ou plantas medicinais. O Yellow Card (ANEXO E) é a ferramenta inglesa de notificação de eventos adversos que consta de um formulário com campos abertos e fechados, sendo que há uma opção sobre o uso de plantas medicinais concomitante ao evento apresentado, porém não é um campo específico, e sim, um item que deve ser selecionado se o paciente fez uso de outros medicamentos ou plantas medicinais. A Itália possui um formulário de notificação (ANEXO F) com campo semelhante ao Yellow Card, referente ao uso concomitante de plantas medicinais.

A maioria dos formulários encontrados segue o padrão da OMS, que é um formulário simples de modo a ser incluído em qualquer base de dados de qualquer país, sendo uma tendência mundial a unificação do formulário de modo a garantir que todas as informações sejam analisadas e com a mesma interpretação. Embora não haja um formulário de

notificação específico para plantas medicinais e fitoterápicos, a inclusão de um campo que mencione sua utilização mostra a preocupação com os mesmos.

Uma vez que os fitoterápicos e plantas medicinais apresentarem, segundo Calixto (2000), algumas diferenças em relação aos medicamentos convencionais, tais como o não isolamento do princípio ativo, dificuldade de padronização, estabilidade e controle de qualidade, escassez de estudos clínicos para segurança e eficácia, dificuldade para avaliar a qualidade das matérias-primas normalmente utilizadas, dentre outras, um formulário específico para fitoterápicos e plantas medicinais torna-se necessário, já que uma complexidade de informações deve ser analisada. Além disso, a divulgação de programa de farmacovigilância a fitoterápicos deve ser estendida aos profissionais de saúde que atuam em estabelecimentos de saúde visando a atenção primária, como médicos, enfermeiros e farmacêuticos. A participação destes profissionais aumentaria o conhecimento de possíveis efeitos nocivos antes da prescrição de medicamentos, ou permitir uma rápida detecção de reações adversas, diminuir gastos hospitalares, além de buscar o uso racional de fitoterápicos, através do conhecimento de sua eficácia, efetividade e segurança adequadamente documentada (SILVEIRA, *et al.*, 2008).

A utilização de formulário para realização da notificação trata-se de um instrumento prático e eficiente para coletar dado, pois pode ser aplicado a diferentes seguimentos da população, bem como possibilitar a obtenção de dados facilmente tabuláveis e quantificáveis, sendo bastante utilizado em estudos epidemiológicos (GIL, 1996; DILLMAN, 1978; LAST,1988; LOFFREDO *et al*., 1994; MOSER; KALTON, 1979). A padronização das repostas possibilita uma notificação objetiva e eficaz, sistematizando e dando credibilidade científica às profissões, além de permitir uma comunicação entre os profissionais (GIBSON, 2003).

Segundo Pereira (1995), alguns pontos podem influenciar como fontes de erro na mensuração de eventos na área de saúde, como a não estruturação adequada do questionário, falha no manual explicativo para aplicação do questionário, processamento das informações incorreto e anotações distorcidas.

A confiabilidade dos dados obtidos em diferentes momentos e situações pode ser avaliada de acordo com a reprodutibilidade, ou seja, consistência com que os resultados se

repetem (LOFFREDO, 1979; MORAES, 1990; PINELLI; SERRA; LOFFREDO, 2002; VERAS; MARTINS, 1994; PEREIRA, 1995). Em trabalhos de pesquisa científica ou de serviços de saúde, a estimativa de concordância fornece informações sobre a confiabilidade de informações, de modo a verificar, em duas situações distintas, a obtenção de uma mesma resposta (LOFFREDO, 2008).

Uma revisão da literatura realizada por Alexandre & Coluci (2011) indica que publicações apresentam diferentes métodos para avaliar o grau de concordância entre os especialistas/profissionais durante o processo de validação do instrumento. A confiabilidade interexaminadores é verificada através dos dados obtidos por dois ou mais sujeitos quanto utilizam uma medida de interesse a partir de uma mesma situação ou observação, diferente da confiabilidade intraexaminador, que avalia a interpretação dos resultados de um mesmo examinador em tempos diferentes (PORTNEY *et al*., 2000, LEXELL *et al*., 2005, SIM *et al.*, 1993). Porcentagem de concordância trata-se de um método que avalia a concordância interexaminador. É um método que possui como vantagem proporcionar informações úteis, porém com algumas limitações, e tem como taxa de aceitação 90% de concordância entre os sujeitos (POLIT *et al*., 2006, PASQUALI, 2004).

A avaliação da validade de conteúdo de um instrumento de medida, segundo Portney & Watkins (2000), está relacionada à extensão de domínio de interesse que é contemplado pelo instrumento. Dentre outras definições, validade foi conceituada como a forma que um conjunto de itens constitui uma definição operacional adequada do domínio de interesse (PORTNEY *et al*., 2000; LYNN, 1986; BERK, 1990; GRANT *et al*., 1997; POLIT *et al*., 2006; THORN *et al.*, 1989). O instrumento apresenta validade se os itens que o compõem cobrem todo o universo de interesse e se refletem a importância de cada parte deste universo (PORTNEY *et al*., 2000; GIBSON, 2003; DAVIS, 1996; LYNN, 1986). A validação de conteúdo, tradicionalmente, trata-se de um processo subjetivo e inúmeros métodos foram propostos para quantificar o índice de concordância entre profissionais sobre o conteúdo do instrumento em desenvolvimento (POLIT *et al*., 2007).

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a confiabilidade e reprodutibilidade do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais utilizando casos fictícios para simular uma notificação.

3.2. Objetivos Específicos

a) Verificar o nível de interpretação demonstrado pelos voluntários quanto aos itens do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos;
b) Verificar a influência exercida pela utilização do guia auxiliar na qualidade do preenchimento do formulário de notificação;
c) Avaliar a concordância interprofissional do preenchimento do formulário de notificação com base nos casos clínicos fictícios;
d) Executar possíveis alterações decorrentes do estudo do formulário e do guia propostos para melhor emprego dos mesmos.

4. Metodologia

O presente trabalho de fitovigilância consta de um estudo descritivo de análise exploratória de dados. Foi analisado o entendimento de diferentes profissionais da saúde, dentre eles, médicos, farmacêuticos, dentistas, enfermeiros e nutricionistas, em relação a dois casos clínicos hipotéticos diferentes. Esse entendimento teve como finalidade gerar uma notificação de eventos adversos a plantas medicinais ou fitoterápicos, no formulário proposto.

4.1. Planejamento da Pesquisa

O presente projeto de pesquisa foi baseado no trabalho de Iniciação Científica do aluno Luis Antônio Cezar Junior, desenvolvido sob a orientação da Prof[a]. Dr[a]. Patrícia de Carvalho Mastroianni no ano de 2009, onde foi elaborada uma proposta de formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos a partir de formulários utilizados em diferentes países (ANEXO A, B, C, D, E e F), e um guia de referências para termos técnicos da área, tendo como base a literatura clássica (FERRO, 2008; OMS, 2002, 2004).

Tendo em vista que a fitovigilância envolve todas as atividades de identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com plantas medicinais e ou fitoterápicos, bem como suas interações com alimentos e medicamentos alopáticos, questões envolvendo desvios de qualidade, erros de administração, uso de plantas para indicações não aprovadas, notificação de intoxicações agudas e crônicas, avaliação da mortalidade, abuso e interações, questões que envolvem estes assuntos foram inseridas no formulário de notificação proposto (OMS, 2002).

O formulário de notificação foi elaborado a partir de formulários disponíveis no Brasil, França, EUA, Canadá, Inglaterra, Austrália e Itália, porém com ênfase no uso de plantas medicinais e fitoterápicos.

O formulário foi idealizado na forma semi-estruturada, possuindo questões abertas e fechadas, de modo que a interpretação do voluntário é avaliada e levada em consideração durante a análise, diferenciando de um formulário estruturado, onde apenas questões fechadas direcionam o ponto de vista do pesquisador.

Um guia para auxiliar o preenchimento do formulário de notificação também foi elaborado utilizando-se da mesma literatura da elaboração do formulário, porém enfatizando a

importância da notificação adequada e definindo conceitos que podem causar confusão ao profissional no momento da notificação.

Um teste piloto com voluntários foi conduzido à época para uma avaliação qualitativa da linguagem do formulário, como uma sondagem prévia apenas, que contou com a participação de 70 alunos do curso de Farmácia-Bioquímica no mês de setembro/2009. Para tanto, após assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), um caso clínico fictício, elaborado com bases científicas (CANIGUERAL & VILA 1998; PIERCE, 1999; TAVARES *et al*., 2006; VIGO *et al*., 2004), e amostras de material vegetal foram entregues aos voluntários, sendo que um grupo de voluntário recebeu o guia para auxiliar na notificação do formulário e outro grupo recebeu apenas o formulário de notificação.

Através deste primeiro estudo, com finalidade de avaliar qualitativamente as respostas obtidas no preenchimento do formulário, algumas modificações foram realizadas compondo o formulário de notificação (ANEXO G) e Guia (ANEXO H) utilizados na presente pesquisa.

Partindo da proposta do formulário de notificação, em 2011, procedeu-se a seleção dos voluntários da pesquisa, o preparo, entrega e o recolhimento do material, bem como a tabulação dos dados e posterior estudo interpretativo e estatístico.

4.2. Local do estudo:

O estudo foi realizado em voluntários residentes na cidade de Araraquara e região.

4.3. Universo da Pesquisa:

Profissionais da saúde formados em Farmácia, Nutrição, Medicina, Odontologia e Enfermagem, atuantes em Araraquara e região.

A importância de cada profissional na pesquisa está no fato de que todos possuem contato direto com o paciente, podendo orientá-lo diante de uma situação de evento adverso. Os enfermeiros, de acordo com a RCNE nº 3/2001 (BRASIL, 2001_a), tem formação para diagnosticar problemas de saúde, prevenção, proteção e promoção de saúde. Já os nutricionistas, segundo a RCNE nº 5/2001 (BRASIL, 2001_c), possuem formação para prescrição e promoção de programas de saúde para a população, dentre outras práticas. Os médicos, de acordo com a RCNE nº 4/2001 (BRASIL, 2001_b), devem realizar com

proficiência a anamnese e consequente construção da história clínica, de modo a abordar todos os possíveis medicamentos ou formas de cura a serem utilizadas pelo paciente. Segundo a RCNE nº 3/2002 (BRASIL, 2002_b), o dentista é um profissional apto a propor e executar planos de tratamentos adequados e o farmacêutico, segundo a RCNE nº 2/2002 (BRASIL, 2002_a), é o profissional responsável pelas atividades que envolvem a farmacovigilância. Todos estes profissionais devem ser aptos a trabalharem em equipes multiprofissionais, de modo que o paciente tenha um acompanhamento completo e adequado.

Uma vez que médicos, farmacêuticos e enfermeiros atuam em estabelecimentos de saúde prestando atenção primária à saúde, a divulgação de programas de farmacovigilância aos fitoterápicos nestas classes aumentaria o conhecimento de possíveis efeitos nocivos de plantas medicinais de modo a auxiliar no tratamento com o paciente, informando possíveis reações, permitindo desta forma uma rápida detecção das reações adversas, diminuindo assim gastos hospitalares, além de gerar uma consciência do uso racional de fitoterápicos (SILVEIRA *et al*., 2008).

Logo, foram selecionados como voluntários aqueles graduados nas classes descritas por estarem diretamente relacionados à promoção da saúde do paciente.

4.4. Amostra

Para a realização do presente estudo, a amostra foi obtida através de amostragem intencional (seleção racional), onde os sujeitos foram selecionados intencionalmente, com uma ampla variedade possível de respondentes, particularmente conhecedores das questões que envolvem esse estudo. Esta forma de amostragem é utilizada para instrumentos de pesquisa recém-criados para serem pré-testados, de modo efetivo, e avaliados, com uma amostra intencional de tipos divergentes de pessoas (POLIT, 1995).

A efetividade e reprodutibilidade do formulário de notificação e a importância do guia auxiliar foram avaliadas através de voluntários, que foram recrutados através de convite direto do pesquisador, para o preenchimento do formulário, sendo que a amostra compreendeu de todos os profissionais que concordaram em participar da pesquisa no período de Março/2011 a Março/2012. Participaram do estudo os sujeitos que apresentaram os seguintes critérios de inclusão:

- Profissionais formados e atuantes em Farmácia, Nutrição, Medicina, Odontologia e Enfermagem;

- Profissionais que aceitaram participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (ANEXO I).

Não participaram da pesquisa os sujeitos que apresentaram os seguintes critérios de exclusão:

- Profissionais não formados nas especialidades acima mencionadas;

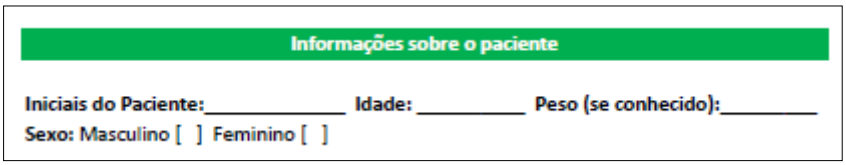
- Profissionais formados nas especialidades acima mencionadas, porém não atuantes.

4.5. Descrição do Formulário de Notificação de Eventos adversos a Plantas Medicinais e Fitoterápicos:

O formulário é composto por sete partes, com a finalidade de conter o maior número de informações possíveis e específicas do(s) evento(s) adverso(s) a ser(em) notificado(s), bem como descrever a planta medicinal ou fitoterápico utilizado, sua forma de utilização, o histórico clínico do paciente e informações do notificante.

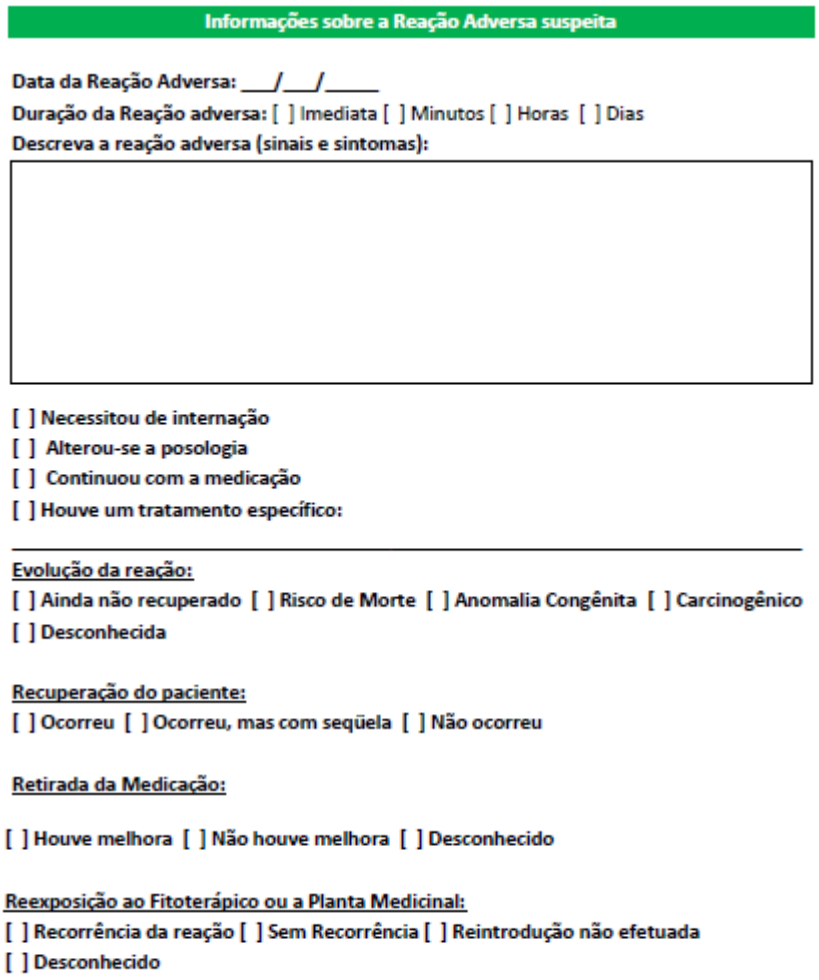
A PARTE I – Informações sobre o paciente- é composta das seguintes informações:

Figura 1. Parte "Informações sobre o paciente" do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos.



A PARTE II – Informações sobre a Reação Adversa suspeita – é composta dos seguintes campos a serem preenchidos:

Figura 2. Parte “Informações sobre a reação adversa suspeita” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos.



Informações sobre a Reação Adversa suspeita

Data da Reação Adversa: ___/___/_____
Duração da Reação adversa: [ ] Imediata [ ] Minutos [ ] Horas [ ] Dias
Descreva a reação adversa (sinais e sintomas):

[ ] Necessitou de internação
[ ] Alterou-se a posologia
[ ] Continuou com a medicação
[ ] Houve um tratamento específico:

Evolução da reação:
[ ] Ainda não recuperado [ ] Risco de Morte [ ] Anomalia Congênita [ ] Carcinogênico
[ ] Desconhecida

Recuperação do paciente:
[ ] Ocorreu [ ] Ocorreu, mas com seqüela [ ] Não ocorreu

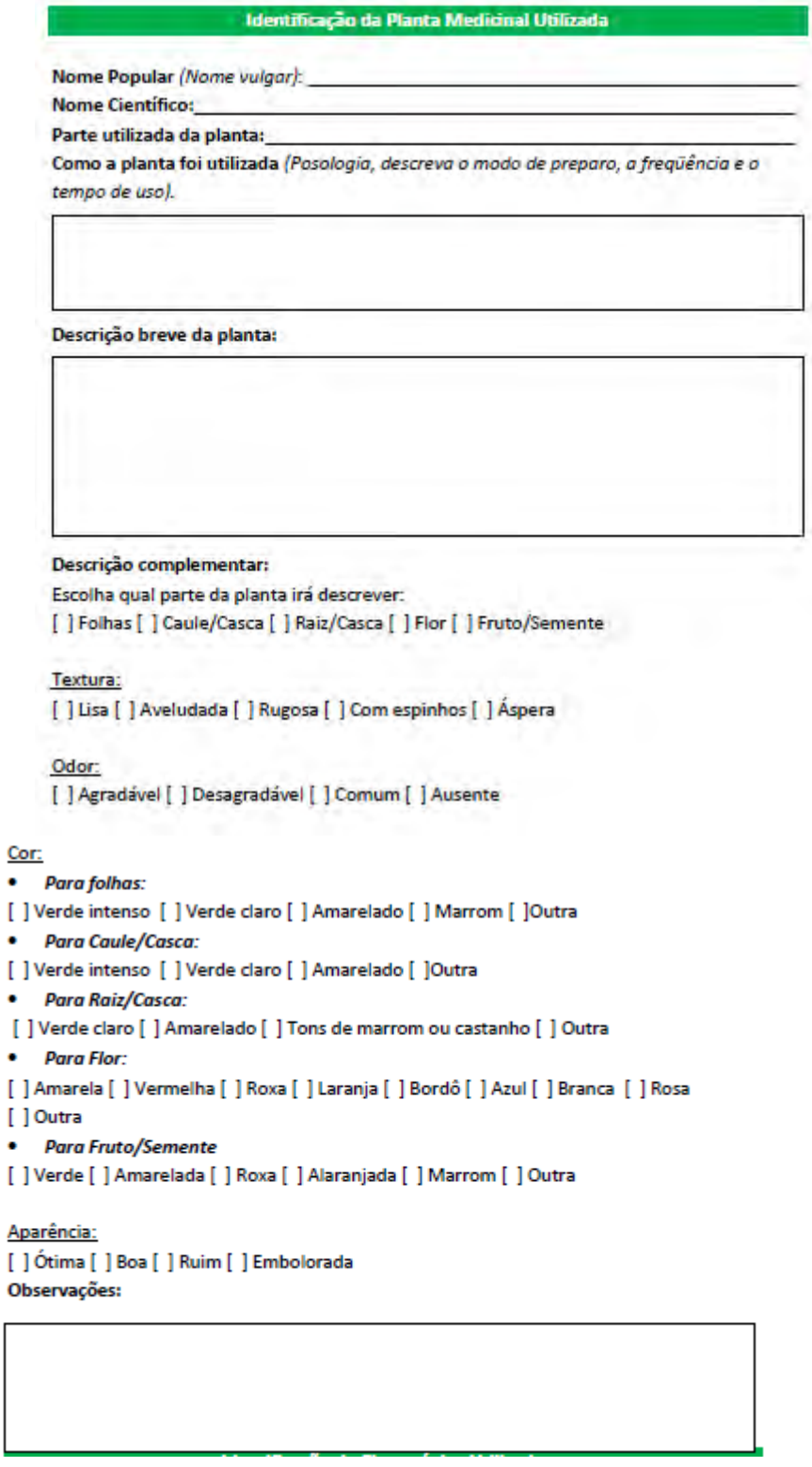
Retirada da Medicação:

[ ] Houve melhora [ ] Não houve melhora [ ] Desconhecido

Reexposição ao Fitoterápico ou a Planta Medicinal:
[ ] Recorrência da reação [ ] Sem Recorrência [ ] Reintrodução não efetuada
[ ] Desconhecido

A PARTE III – Identificação da Planta Medicinal Utilizada- é composta por campos abertos e fechados:

Figura 3. Parte “Informações da planta medicinal utilizada” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos.



Identificação da Planta Medicinal Utilizada

Nome Popular *(Nome vulgar)*: _____

Nome Científico: _____

Parte utilizada da planta: _____

Como a planta foi utilizada *(Posologia, descreva o modo de preparo, a freqüência e o tempo de uso).*

Descrição breve da planta:

Descrição complementar:

Escolha qual parte da planta irá descrever:

[ ] Folhas [ ] Caule/Casca [ ] Raiz/Casca [ ] Flor [ ] Fruto/Semente

Textura:

[ ] Lisa [ ] Aveludada [ ] Rugosa [ ] Com espinhos [ ] Áspera

Odor:

[ ] Agradável [ ] Desagradável [ ] Comum [ ] Ausente

Cor:

- ***Para folhas:***

[ ] Verde intenso [ ] Verde claro [ ] Amarelado [ ] Marrom [ ]Outra

- ***Para Caule/Casca:***

[ ] Verde intenso [ ] Verde claro [ ] Amarelado [ ]Outra

- ***Para Raiz/Casca:***

[ ] Verde claro [ ] Amarelado [ ] Tons de marrom ou castanho [ ] Outra

- ***Para Flor:***

[ ] Amarela [ ] Vermelha [ ] Roxa [ ] Laranja [ ] Bordô [ ] Azul [ ] Branca [ ] Rosa [ ] Outra

- ***Para Fruto/Semente***

[ ] Verde [ ] Amarelada [ ] Roxa [ ] Alaranjada [ ] Marrom [ ] Outra

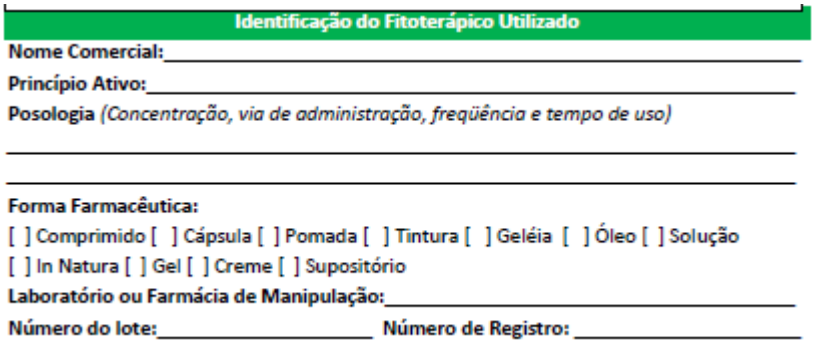
Aparência:

[ ] Ótima [ ] Boa [ ] Ruim [ ] Embolorada

Observações:

A PARTE IV – Identificação do Fitoterápico utilizado- deve ser preenchida apenas quando a reação adversa for oriunda do uso de fitoterápicos. Contém os seguintes campos a serem preenchidos:

Figura 4. Parte "Identificação do fitoterápico utilizado" do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos.


Identificação do Fitoterápico Utilizado

Nome Comercial:_____

Princípio Ativo:_____

Posologia *(Concentração, via de administração, freqüência e tempo de uso)*

_____

_____

Forma Farmacêutica:

[ ] Comprimido [ ] Cápsula [ ] Pomada [ ] Tintura [ ] Geléia [ ] Óleo [ ] Solução

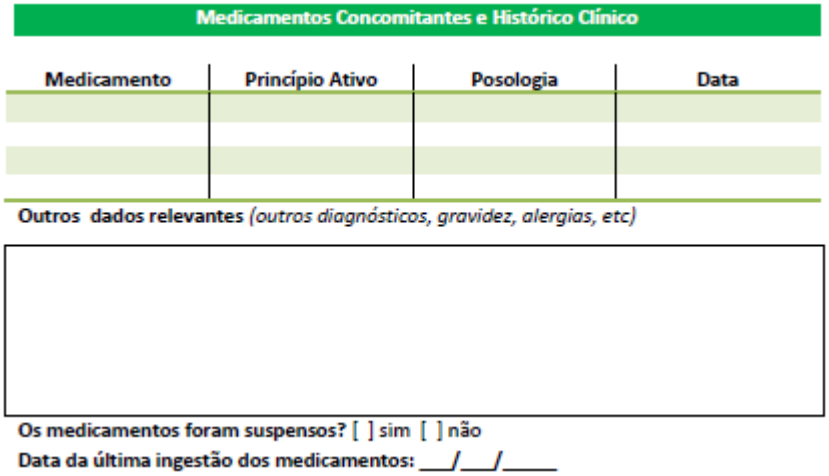
[ ] In Natura [ ] Gel [ ] Creme [ ] Supositório

Laboratório ou Farmácia de Manipulação:_____

Número do lote:_____ **Número de Registro:** _____

A PARTE V – Medicamentos concomitantes e Histórico Clínico – possui os seguintes campos abertos:

Figura 5. Parte "Medicamentos concomitantes e histórico clínico" do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos.


Medicamentos Concomitantes e Histórico Clínico

Medicamento	Princípio Ativo	Posologia	Data

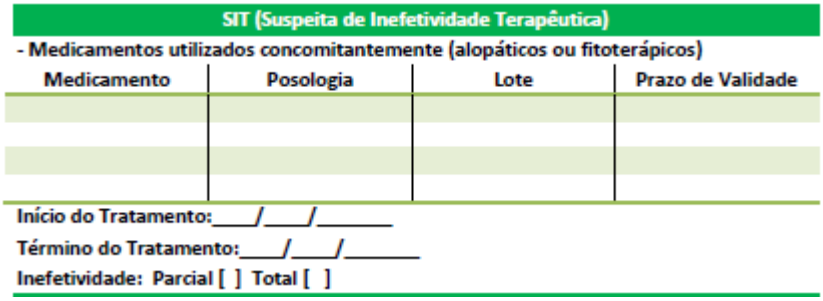
Outros dados relevantes *(outros diagnósticos, gravidez, alergias, etc)*

Os medicamentos foram suspensos? [ ] sim [ ] não

Data da última ingestão dos medicamentos: ___/___/_____

A PARTE VI – Suspeita de Inefetividade Terapêutica – diz respeito aos medicamentos utilizados concomitantemente, podendo ser alopáticos e/ou fitoterápicos:

Figura 6. Parte “Suspeita de inefetividade terapêutica” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos.



SIT (Suspeita de Inefetividade Terapêutica)

- Medicamentos utilizados concomitantemente (alopáticos ou fitoterápicos)

Medicamento	Posologia	Lote	Prazo de Validade

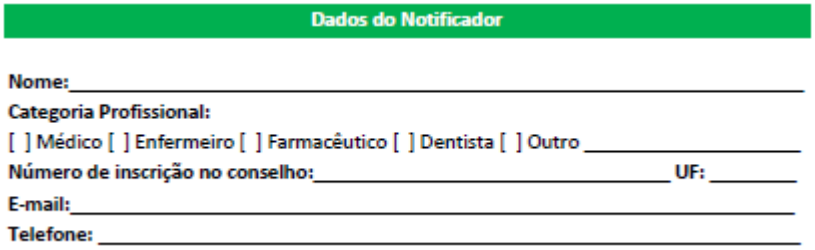
Início do Tratamento:____/____/_____

Término do Tratamento:____/____/_____

Inefetividade: Parcial [ ] Total [ ]

A PARTE VII- Dados do Notificador- é onde constam as informações referentes ao responsável pela notificação:

Figura 7. Parte “Dados do notificador” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos.



Dados do Notificador

Nome:_____

Categoria Profissional:

[ ] Médico [ ] Enfermeiro [ ] Farmacêutico [ ] Dentista [ ] Outro _____

Número de inscrição no conselho:_____ UF: _____

E-mail:_____

Telefone: _____

4.6.Classificação dos Itens:

Os itens do formulário de notificação foram classificados no presente trabalho em: imprescindíveis, necessários e recomendados. Os itens imprescindíveis são aqueles que não podem faltar para análise de causalidade que deverá ser realizada pelo centro de farmacovigilância. Os itens necessários são importantes e o seu não preenchimento pode comprometer a análise de causalidade. Já os itens recomendados colaboram para a análise da notificação, porém não comprometem a análise da causalidade. De acordo com as características acima mencionadas, estipulou-se que os itens imprescindíveis, necessários e recomendados deveriam ter, no mínimo, respectivamente, 90, 80 e 50% de seu preenchimento (Tabela 1).

O formulário de notificação elaborado possui itens capazes de avaliar se a notificação realizada pelo profissional da saúde é referente a Reações Adversas, Erro de Medicação,

Inefetividade Terapêutica e Queixa Técnica, uma vez que são questões de grande relevância para a farmacovigilância (OMS, 2002). Logo, os itens também tiveram essa classificação de acordo com sua relevância, porém o presente trabalho direcionou a notificação de uma reação adversa. Um mesmo item, de acordo com o interesse e forma de interpretação, pode ser classificado em mais de uma categoria, possibilitando ao presente trabalho verificar a possível presença de redundância entre os itens de acordo com seu preenchimento (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação dos itens do formulário de notificação segundo relevância e indicação de notificação.

	IMPRESCINDÍVEIS	NECESSÁRIOS	RECOMENDADOS
REAÇÃO ADVERSA (RA)	Data da RA Duração da RA Descrição da RA Evolução da reação Recuperação do paciente Retirada da planta medicinal Princípio Ativo* Posologia*	Procedimento Reexposição à planta Nome Comercial* Forma Farmacêutica*	Idade do paciente Sexo do paciente Iniciais Peso
QUEIXA TÉCNICA (QT)	Nome popular da planta Parte da planta utilizada Parte da planta a descrever Cor Aparência Observação Nome comercial* Forma Farmacêutica* Laboratório* Lote*	Nome científico da planta Descrição da planta Odor Posologia* Princípio Ativo*	Textura Registro*
ERRO DE MEDICAÇÃO (EM)	Parte da planta utilizada Como foi utilizada Parte da Planta a descrever Cor Princípio Ativo* Posologia* Medicamentos Concomitantes Dados relevantes do paciente Data do uso dos medicamentos	Nome comercial* Suspensão da planta Odor Suspensão dos medicamentos concomitantes?	Peso Idade Forma farmacêutica*
INEFETIVIDADE TERAPÊUTICA (IT)	Medicamentos utilizados Início do tratamento Término do tratamento Inefetividade dos medicamentos	Nome comercial*	Forma farmacêutica*

*itens referentes ao uso de fitoterápico

4.7.Descrição do Guia Auxiliar:

As informações contidas no Guia estão de acordo com a literatura científica e organizadas didaticamente, de modo a ficar acessível a todos os profissionais de saúde (FERRO, 2008; OMS, 2002, 2004). É neste Guia onde se justifica a importância do preenchimento de cada campo do formulário de notificação proposto.

O Guia consta dos seguintes itens:

- Introdução;
- O que é fitovigilância?;
- Conceitos;
- Como as plantas medicinais são utilizadas?;
- O que é “natural” pode fazer mal?;
- Classificação dos efeitos adversos de plantas medicinais;
- Como devo preencher o formulário?

O Guia possui também um quadro de cores (ANEXO J) para auxiliar na classificação da cor das amostras em questão.

4.8.Elaboração dos casos clínicos para preenchimento do formulário de notificação:

Para a validação do formulário de notificação, antes do contato com os profissionais, novos casos clínicos foram elaborados com bases científicas (VIGO *et al*., 2004; TAVARES *et al*., 2006; CANIGUERAL & VILA 1998; PIERCE, 1999; *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION*, 2002).

Os casos clínicos fictícios disponibilizados aos voluntários para simular um paciente que fez uso de determinada planta medicinal ou fitoterápico foram preparados tendo como base artigos científicos disponíveis em bancos de dados como PubMed e Lilacs (VIGO *et al*., 2004; TAVARES *et al*., 2006; CANIGUERAL & VILA 1998; PIERCE, 1999; *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION*, 2002). Ambos os casos clínicos elaborados foram referentes à utilização de plantas medicinais, logo, a validação do formulário de notificação de eventos adversos a fitoterápicos não foi realizada.

O caso clínico 1 (ANEXO K) está relacionado ao uso de eucalipto que tem atividade farmacológica principalmente no aparelho respiratório em função de seu óleo

essencial. Assim como no caso clínico em questão, na medicina popular é utilizado para tratamento de bronquite, asma e outras doenças respiratórias. No caso clínico, a paciente fez uso da planta por três semanas e apresentou como sintoma dores abdominais, diarréia, momentos de delírio e ponta dos dedos arroxeadas. Em doses recomendadas o eucalipto apresenta boa tolerabilidade, porém em altas doses o paciente pode sentir náuseas, vômito, neurotoxicidade, hematúria e gastroenterites (VIGO *et al*., 2004; TAVARES *et al*., 2006). No caso clínico relatado, o paciente fazia uso de ácido acetil salicílico 500mg (1x/dia) e captopril 25mg (3x/dia). Sedativos, analgésicos e anestésicos podem ter seus efeitos potencializados quando utilizados concomitantemente ao eucalipto (CANIGUERAL & VILA 1998).

O caso clínico 2 (ANEXO L) é referente ao uso de kava-kava devido estresse e dificuldade de dormir da paciente. Esta planta é utilizada para tratamento de insônia, ansiedade, estresse e agitação, porém possui vários relatos de hepatotoxicidade na literatura, levando a restrição de uso em vários países como Alemanha, Suíça, França e Canadá, que alertam ao consumidor quanto aos riscos potenciais de seu uso (*FOOD AND DRUG ADMINISTRATION*, 2002). A kava-kava tem efeito comprovado sobre o sistema nervoso central, como atividade ansiolítica, sedativa, anticonvulsivante, anestésica local, analgésica e espasmolítica, porém o mecanismo destes efeitos ainda é desconhecido (PIERCE, 1999).

Ambos os casos clínicos especificam idade e sexo do paciente, o motivo que o levou a utilizar a planta medicinal, a forma como que a mesma foi utilizada, o histórico clínico de cada paciente e se este fazia uso de outros medicamentos concomitantemente.

Embora cada caso clínico seja referente à uma planta medicinal, a estrutura do caso foi realizada de forma semelhante em ambos, para garantir que o preenchimento do formulário de notificação referente ao segundo caso clínico seja feito com a mesma seriedade do primeiro caso clínico, já que o voluntário precisa ler, obrigatoriamente, o caso clínico novo para preencher o formulário.

4.9.Preparo das amostras e preenchimento do formulário de notificação:

Cada caso clínico foi entregue aos voluntários juntamente com uma amostra de planta a fim de avaliar como a amostra seria descrita e analisada pelo profissional de saúde. Não necessariamente a amostra representa a mesma planta descrita no caso

clínico, sendo este outro ponto a ser observado, uma vez que veracidade da amostra foi avaliada através da notificação realizada pelo voluntário.

Para o caso clínico 1, a amostra utilizada foram folhas secas de *Eucaliptus citriodora*, enquanto que para o caso clínico 2, a amostra constou de folhas secas de *Azadirachta indica* A. Juss. O intervalo de preenchimento do primeiro caso clínico para o segundo foi em torno de uma semana.

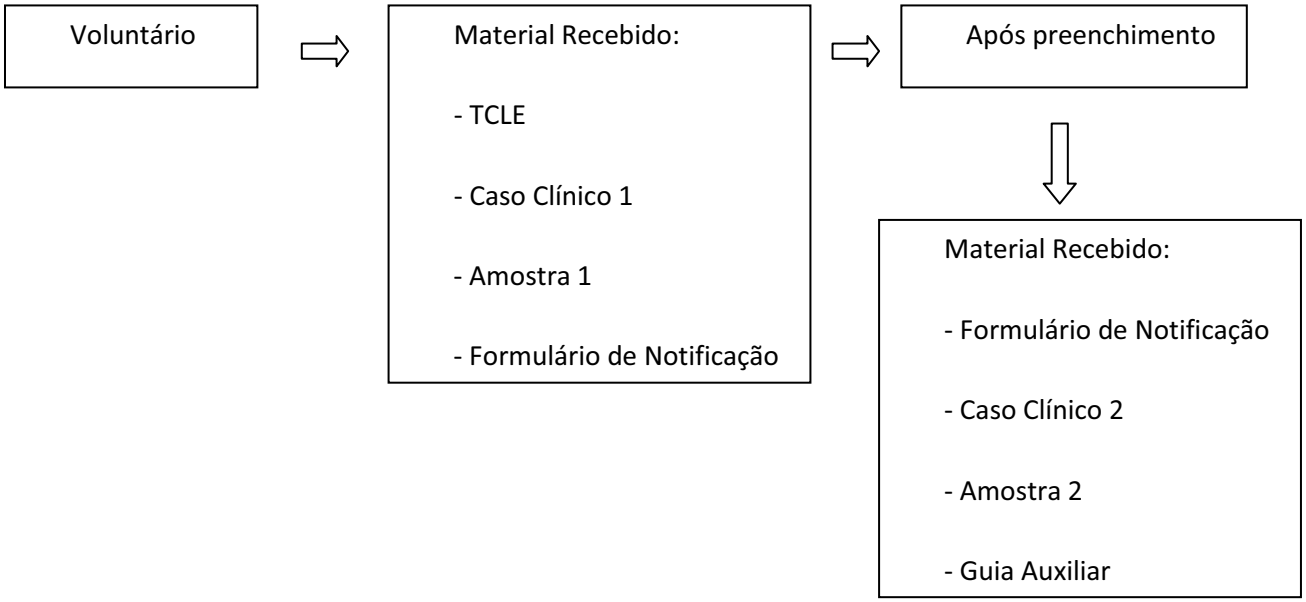
As folhas foram coletadas do Horto de Plantas Medicinais e Tóxicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, Campus de Araraquara, situado nas coordenadas geográficas 21°48’52.44’’S e 48°12’07.13’’, seguido por secagem em estufa a 45^{o} C por quatro dias. Após a secagem, as folhas foram armazenadas em pequenos sacos plásticos, os quais foram selados.

4.10. Período e coleta de dados :

Os dados foram coletados no período de Março/2011 a Março/2012.

Para os profissionais de saúde que preenchiam os critérios de inclusão, a coleta de dados iniciava-se com a explicação dos objetivos do estudo e questionando-os quanto ao interesse em participar da pesquisa. No caso de interesse, o TCLE era lido e assinado pelo pesquisador e voluntário. Em seguida, o primeiro caso clínico era entregue, juntamente da amostra da planta e o formulário de notificação. Após o preenchimento, no tempo mínimo de uma semana, o segundo caso clínico era disponibilizado, junto a outra amostra de planta e o mesmo formulário de notificação, porém nesta etapa foi fornecido o guia auxiliar ao preenchimento do formulário (Figura 8).

Figura 8. Materiais recebidos pelos voluntários em cada etapa da pesquisa.



Os profissionais de saúde receberam, além do formulário de notificação, informações referentes ao estudo e ao instrumento em desenvolvimento e, na segunda etapa, um conjunto de definições elaboradas em forma de guia conforme recomendado (LYNN, 1986; BERK, 1990; POLIT *et al*. 2006 e 2007; GRANT & DAVIS 1997).

4.11. Análise de Dados:

As informações contidas nos formulários foram levantadas de acordo com o grau de concordância entre as respostas do formulário respondido sem auxílio do Guia comparando-se as respostas com auxílio do Guia. A interpretação do caso clínico, assim como a descrição de sintomas de reações adversas, descrição da planta medicinal/fitoterápico utilizados, descrição da forma de uso e posologia foram analisadas.

4.12. Organização dos Dados e Análise Estatística:

Cada caso clínico foi analisado separadamente, em planilhas específicas do aplicativo Microsoft Excel, uma planilha contendo todas as respostas de cada voluntário e outra contendo os campos preenchidos indevidamente, bem como as respostas abertas, de descrição, que cada voluntário respondeu. Logo, foi possível comparar as respostas nos dois tempos (sem guia auxiliar e com guia auxiliar) de cada voluntário.

A precisão e integridade das respostas foram avaliadas pela percentagem de concordância entre os dois tempos, ou seja, a proporção dos resultados que são

classificados da mesma maneira em momentos diferentes. Para tanto, utilizou-se da estatística *Kappa* simples, uma medida que avalia o grau de concordância absoluta e penaliza qualquer tipo de discordância, independente da sua direção ou grau (JAKOBSSON *et al*., 2005, TOOTH *et al*., 2004).

A Tabela 2 indica os valores de *Kappa*, considerando os critérios de Landis & Kock (1977).

Tabela 2. Interpretação do valor de *Kappa (K)*.

K	**Concordância**
<0,00	Ruim
0,00 ⊢ 0,21	Fraca
0,21 ⊢ 0,41	Sofrível
0,41⊢0,61	Regular
0,61⊢0,81	Boa
0,81⊢1,00	Ótima

O cálculo do *Kappa* de concordância realizado foi:

$$\frac{\text{Concordância observada} - \text{Concordância esperada}}{1 - \text{Concordância esperada}}$$

Sendo que a concordância observada representa os resultados das respostas tabuladas dos voluntários em cada item, enquanto que a concordância esperada corresponde às respostas que concordaram entre os dois tempos em função do acaso. Os valores utilizados para cálculo correspondem aos resultados em porcentagem de acertos de resposta do caso clínico 1, comparando com os resultados, também em porcentagem, de acertos de respostas referente ao caso clínico 2.

Após o recolhimento dos formulários aplicados aos voluntários, procedeu-se um cálculo de porcentagem de acertos, erros, e não preenchimento do item do formulário, considerando-se um gabarito elaborado com base nas informações dos casos clínicos. O cálculo do índice Kappa e desvio padrão foram realizados a partir do instrumento disponível em <vassarstats.net>

4.13. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP de protocolo nº 08/2009 (ANEXO M).

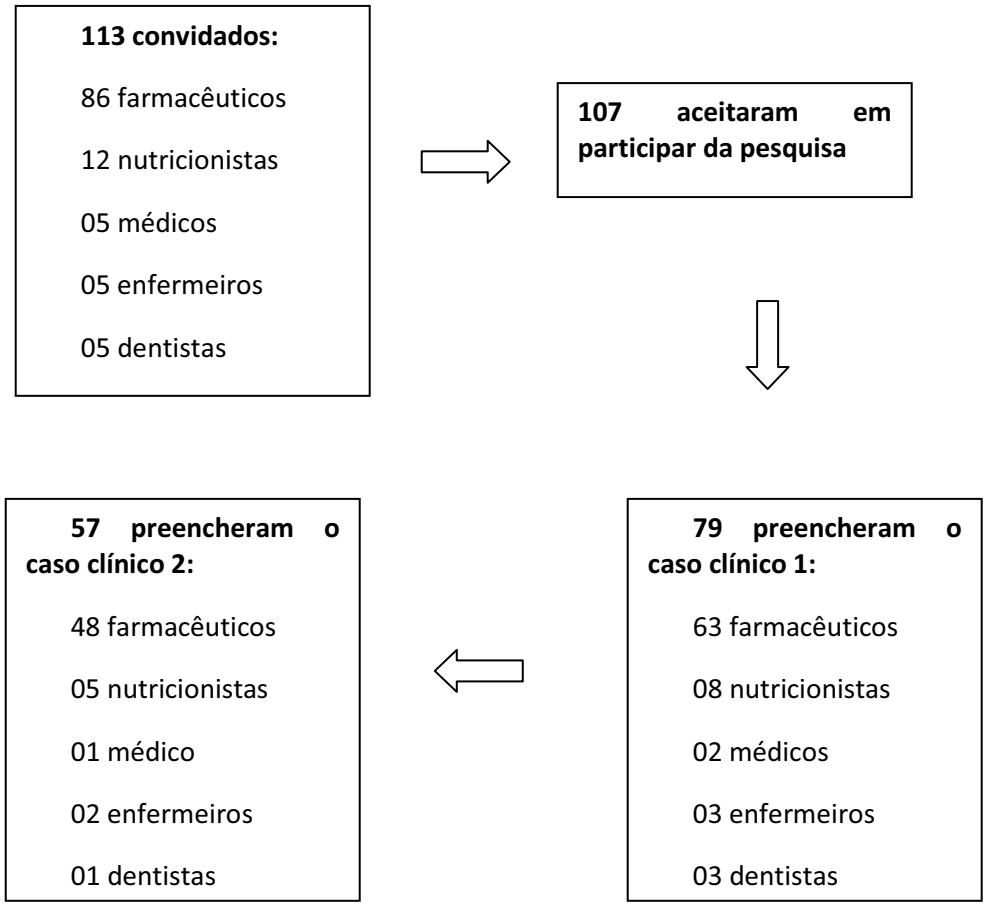
5. Resultados e Discussão

5.1. Descrição da amostra

Foram convidados a participar da pesquisa 113 profissionais da saúde, sendo 86 farmacêuticos, 12 nutricionistas, 05 médicos, 05 enfermeiros e 05 dentistas.

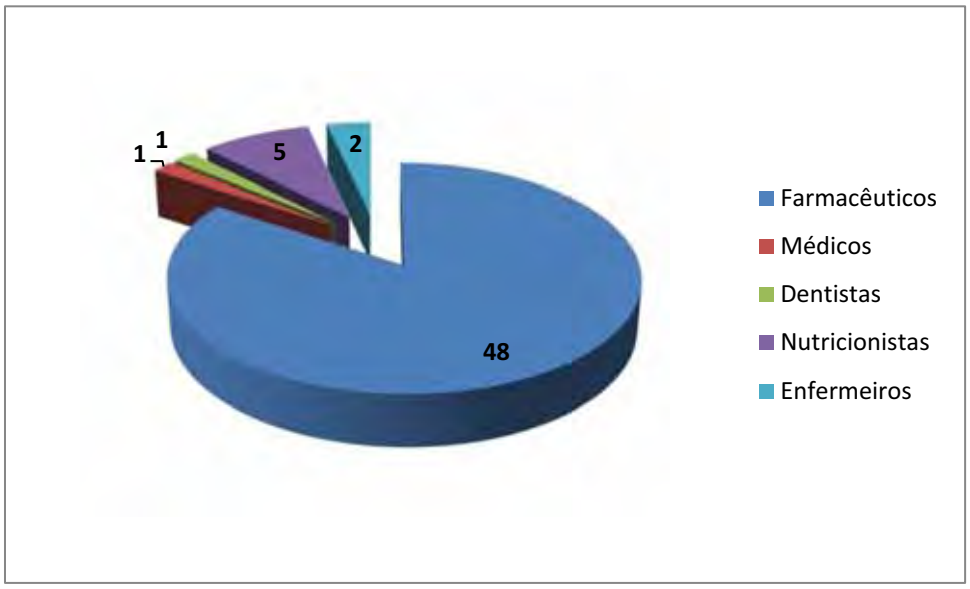
Dos sujeitos convidados, 107 aceitaram em participar da pesquisa, porém 79 retornaram o formulário de notificação referente ao caso clínico 1 preenchido. Para estes, o segundo caso clínico foi entregue juntamente com o guia auxiliar para o preenchimento do formulário de notificação. Tivemos como retorno 57 formulários preenchidos (Figura 9).

Figura 9. Relação dos convidados a participar do estudo de notificação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2011-2012.



Como sujeitos finais da pesquisa, os profissionais de saúde em questão foram 48 farmacêuticos, cinco nutricionistas, dois enfermeiros, um dentista e um médico, sendo 49 mulheres e oito homens, com faixa etária entre 21 e 60 anos, com uma média de 30,5 anos (Figura 10).

Figura 10. Relação dos profissionais de saúde como voluntários para validação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012.



Na presente pesquisa, as mulheres foram a maioria na realização da notificação. Wiffen *et al.*, (2002), afirma que as mulheres, não como profissionais de saúde, mas como cuidadoras, são as que mais realizam notificação uma vez que pensam na proteção de seus parentes e família. O presente estudo não pôde fazer tal comparação segundo o gênero, pois os voluntários foram selecionados aleatoriamente, bem como os notificadores em questão foram, obrigatoriamente, profissionais da saúde.

Os voluntários da pesquisa residiam nas seguintes cidades: Américo Brasiliense, Araraquara, Avaré, Campinas, Descalvado, Mogi Mirim, Monte Alto, Piracicaba, Presidente Prudente, Ribeirão Preto, São Carlos e Tatuí.

No presente estudo, a taxa de retorno dos formulários preenchidos e que completaram a pesquisa foi de 53% (57/107). Autores afirmam que pesquisas que envolvem a utilização de questionários que são entregues e precisam ser devolvidos, possuem um baixo índice de retorno (ARMSTRONG, 1992; HEBERLEIN &

BAUMGARTNER, 1978; MYERSON, 1993), a não ser que envolva incentivo financeiro (Armstrong, 1975; DILLMAN, 1978, 1991; DILLMAN *et al*, 1974; FOX *et al*., 1988; JAMES & BOLSTEIN, 1990; YAMMARINO *et al*., 1991). Na Europa, o uso de incentivos financeiros não é comum, além do que esta prática em pesquisas sobre saúde podem levantar questões éticas (BOWLING, 1997). A classe médica não é influenciada pelo incentivo financeiro para retorno de formulários. Um estudo realizado onde o médico recebia $ 50 obteve como retorno apenas 34% dos questionários (VOGELZANG *et al*., 1997).

5.2. Análise do preenchimento do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos:

Todas as respostas do formulário de notificação foram analisadas e comparadas com as respostas esperadas. As tabelas a seguir (Tabela 3, 4, 5 e 6) representam as respostas colocadas em cada campo, com exceção dos quadros para detalhamento de respostas, de acordo com as diferentes partes do formulário, bem como a porcentagem de acerto referente aos dois casos clínicos fornecidos aos voluntários.

Tabela 3. Porcentagem de respostas corretas relacionando dois casos clínicos para validação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos referente à parte "Informações sobre o paciente". 2012.

Parte	Itens do Formulário	Classificação	Resposta Correta		Caso Clínico 1		Caso Clínico 2	
			Caso Clínico 1	Caso Clínico 2	n correto	% acerto	n correto	% acerto
Informações sobre o Paciente	Iniciais do Paciente	Recomendado (RA)	M.A.S.	P.C.F.	56	98,25	57	100,00
	Idade	Recomendado (RA/EM)	45 anos	50 anos	56	98,25	57	100,00
	Peso	Recomendado (RA/EM)	75kg	55kg	56	98,25	57	100,00
	Sexo	Recomendado (RA)	feminino	feminino	56	98,25	57	100,00

Tabela 4. Porcentagem de respostas corretas relacionando dois casos clínicos para validação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos referente à parte "Informação sobre a reação adversa suspeita". 2012.

Parte	Itens do Formulário	Classificação	Resposta Correta		Caso Clínico 1		Caso Clínico 2	
			Caso Clínico 1	Caso Clínico 2	n correto	% acerto	n correto	% acerto
Informação sobre a Reação Adversa Suspeita	Data da Reação Adversa	Imprescindível (RA)	Informação não fornecida	Informação não fornecida	09	15,79	14	24,56
	Duração da Reação Adversa	Imprescindível (RA)	Dias	Dias	51	89,47	52	91,23
	Procedimento	Necessário (RA)	Houve um tratamento específico	Houve um tratamento específico	29	50,88	31	54,39
	Evolução da Reação	Imprescindível (RA)	Desconhecida	Desconhecida	30	52,63	34	59,65
	Recuperação do Paciente	Imprescindível (RA)	Ocorreu	Ocorreu	56	98,25	57	100,00
	Retirada da Medicação	Imprescindível (RA)	Houve Melhora	Houve Melhora	55	96,49	53	92,98
	Reexposição ao fitoterápico ou planta medicinal	Necessário (RA)	Desconhecido	Desconhecido	24	42,11	30	52,63

Tabela 5. Porcentagem de respostas corretas relacionando dois casos clínicos para validação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos referente à parte "Identificação da planta medicinal utilizada". 2012.

Parte	Itens do Formulário	Classificação	Resposta Correta		Caso Clínico 1		Caso Clínico 2	
			Caso Clínico 1	Caso Clínico 2	n correto	% acerto	n correto	% acerto
Identificação da planta medicinal utilizada	Nome Popular	Imprescindível (QT)	Eucalipto	Kava-Kava	51	89,47	57	100,00
	Nome científico	Necessário (QT)	*Eucaliptus spp*	*Piper methysticum*	22	38,60	29	50,88
	Parte utilizada	Imprescindível (QT/ EM)	Folhas	Raiz e Folhas	55	96,49	54	94,74
	Parte que irá descrever	Imprescindível (QT/EM)	Folhas	Folhas	54	94,74	54	94,74
	Textura	Recomendado (QT)	Lisa	Áspera	36	63,16	27	47,37
	Odor	Necessário (QT/ EM)	Agradável/Comum	Ausente/Comum	52	91,23	42	73,68
	Cor	Imprescindível (QT/ EM)	Verde Claro	Verde Escuro	44	77,19	31	54,39
	Aparência	Imprescindível (QT)	Boa/ótima	Boa/ótima	42	73,68	54	94,74

Tabela 6. Porcentagem de respostas corretas relacionando dois casos clínicos para validação do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos referente à parte "Medicamentos concomitantes e histórico clínico". 2012.

Parte	Itens do Formulário	Classificação	Resposta Correta		Caso Clínico 1		Caso Clínico 2	
			Caso Clínico 1	Caso Clínico 2	n correto	% acerto	n correto	% acerto
Medicamentos Concomitantes e Histórico Clínico	Medicamento	Imprescindível (EM)	ácido acetil salicílico; captopril	paracetamol	39	68,42	25	43,86
	Princípio Ativo	Imprescindível (EM)	ácido acetil salicílico; captopril	paracetamol	39	68,42	25	43,86
	Posologia	Imprescindível (EM)	1x/dia; 3x/dia	2x/semana	39	68,42	25	43,86
	Data	Imprescindível (EM)	Todos os dias; Todos os dias	Aos finais de semana	39	68,42	25	43,86
	Medicamentos foram suspensos?	Necessário (EM)	Não	Não	33	57,89	33	57,89
	Data da última ingestão dos medicamentos	Imprescindível (EM)	Informação não fornecida.	Informação não fornecida.	02	3,51	04	7,02

Os campos onde o paciente deveria descrever as respostas em um quadro foram comparados a seguir:

a. Descrição da Reação Adversa

Caso Clínico 1

No caso clínico 1 foi relatado o aparecimento de alguns sintomas que apareceram após o uso da planta medicinal (eucalipto) para ajudar na congestão nasal. A resposta esperada para ser considerada completa é:

- dores abdominais;

- diarréia;

- momentos de delírio;

- pontas dos dedos arroxeadas.

Dos 57 voluntários na pesquisa, 92,98% (53/57) responderam corretamente a questão. A falta de qualquer sintoma foi classificado como “incompleto”.

Caso Clínico 2

No caso clínico 2 os sintomas relatados após o uso da planta medicinal (kava-kava) e esperados na questão são:

- erupções cutâneas;

- olhos vermelhos;

- pele amarelada;

- unhas amareladas.

Todos os sintomas deveriam constar no quadro de resposta para que esta fosse considerada correta. Houve um melhor preenchimento do campo, quando comparado com o caso clínico 1, pois apresentou 96,49% (55/57) de preenchimento correto.

b. Como a planta foi utilizada

Neste campo era esperado que a posologia, modo de preparo, frequência e tempo de uso da planta medicinal fossem relatados, conforme requerido no formulário em itálico e entre parênteses.

Caso Clínico 1

Todas as informações esperadas para preenchimento do campo estavam disponíveis no caso clínico. Logo, a resposta esperada é:

Posologia: aspiração do vapor produzido quando sentia-se incomodada com a congestão nasal.

Modo de preparo: Adicionar água fervente às folhas de eucalipto dentro de uma panela.

Frequência de uso: ao se sentir incomodada com a congestão nasal.

Tempo de uso: 3 semanas

Apenas 35,09% dos voluntários (20/57) responderam corretamente o campo em questão. As respostas foram consideradas tanto de forma descritiva em texto corrido quanto em itens, conforme exemplificado acima.

Caso Clínico 2

As informações esperadas no quadro de respostas também foram dadas no caso clínico, logo, era esperado o seguinte preenchimento:

Posologia: chá da folha ou raiz cozida em leite de coco antes de dormir.

Modo de preparo: chá da folha ou cozinhar a raiz em leite de coco.

Frequência de uso: antes de dormir

Tempo de uso: 3 meses

Um melhor índice de preenchimento foi verificado neste campo quando comparado ao primeiro caso clínico, pois 61,40% (35/57) dos voluntários preencheram corretamente o campo.

c. Descrição breve da planta

Neste campo, era esperado o detalhamento da planta em questão pelo notificador. No mínimo as informações referentes ao odor (para o caso clínico 1, tendo em vista que trata-se de uma característica relevante do eucalipto), descrição da folha e cor eram esperados, tendo em vista que descrições detalhando tipo de borda, forma da folha, árvore/arbusto dos quais as plantas fazem parte são muito específicas, porém também foram consideras como preenchimento completo da questão.

Caso Clínico 1

As respostas consideradas corretas e completas atingiu uma porcentagem de 31,58% (18/57), tendo 47,37% (27/57) de preenchimento incompleto.

Caso Clinico 2

No segundo caso clínico, 57,89% (33/57) dos voluntários preencheram corretamente o campo, e 22,81% (13/57) dos voluntários preencheram com dados incompletos.

d. Outros dados relevantes

Este é um campo onde o notificador deveria registrar possíveis informações importantes do histórico do paciente que fez uso da planta medicinal.

Caso Clinico 1

No primeiro caso clínico não havia informações do paciente que comprometessem o uso de medicamentos diários com o uso da planta medicinal, o que justifica sua porcentagem de preenchimento de 8,77% (5/57), considerando neste momento todos os tipos de nota colocados no campo, como “não há informações relevantes” ou a simples anulação do campo com um risco.

Caso Clínico 2

Já no segundo caso clínico, foi relatado que o paciente tem histórico de hepatite já tratada, faz uso de grande quantidade de bebidas alcoólicas e uso de paracetamol. Tratando-se de um paciente que utilizou kava-kava, vale ressaltar que quadros de insuficiência hepática podem ser exacerbados com seu uso, porém reversíveis após a suspensão do uso da planta, assim como em pacientes com histórico de hepatite recorrente (PIERCE, 1999). A kava-kava acentua os efeitos depressores do etanol

(STOCKLEY, 2002), assim como seu uso com paracetamol, fármaco potencialmente hepatotóxico, que pode acentuar riscos de danos ao fígado. Logo, são informações de grande importância no momento da notificação. Apenas 49,12% (28/57) dos voluntários fizeram as observações necessárias e 14,04% (8/57) preencheram de forma incompleta.

Alguns campos do formulário de notificação não foram preenchidos e outros tiveram seu preenchimento desnecessário, de modo que não necessariamente todos os itens do formulário deveriam ser preenchidos. Uma vez que o caso clínico é relacionado ao uso de folhas de determinada planta, os campos referentes à raiz, caule, flor e fruto não precisam ser preenchidos.

A tabela 7 indica a porcentagem de campos incorretos do formulário e a tabela 8 indica a porcentagem do não preenchimento dos campos.

Tabela 7. Relação, em porcentagem, de preenchimento de campos incorretos nos casos clínicos 1 e 2 do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012.

Campo	***Caso Clínico 1*** ***%***	***Caso Clínico 2*** ***%***
Caule/Casca	15,79	14,03
Raiz/Casca	14,03	15,79
Flor	14,03	10,53
Fruto/Semente	8,77	10,53

Tabela 8. Relação dos campos não preenchidos do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos comparando ambos os casos clínicos. 2012.

PARTE	*Campo*	*Caso Clínico 1 (%)*	*Caso Clínico 2 (%)*
Reação Adversa	Data da RA	84,21	70,18
	Duração da RA	10,53	7,02
	Sinais e Sintomas	3,51	00
	Procedimento	35,09	26,32
	Evolução	43,86	40,35
	Recuperação	1,75	00
	Retirada da Medicação	00	3,51
	Reexposição	15,79	10,53
Plantas Medicinais	Nome Popular	3,51	00
	Nome Científico	59,65	45,61
	Parte utilizada	1,75	1,75
	Descrição da Planta	21,05	19,30
	Parte a descrever	3,51	1,75
	Textura	3,51	1,75
	Odor	5,26	1,75
	Aparência	8,77	00
	Cor	5,23	00
Medicamentos Concomitantes	Medicamento	31,58	24,56
	Outros dados	91,23	36,84
	Suspensão	40,35	38,60
	Data	96,49	92,98
SIT	Medicamento	85,96	94,74
	Início Tratamento	98,25	98,25
	Término Tratamento	98,25	98,25
	Inefetividade	98,25	98,25

A PARTE IV – Identificação do Fitoterápico Utilizado- não deveria ser preenchida, uma vez que nenhum dos casos clínicos apresentou a utilização de medicamentos fitoterápicos, e sim, plantas medicinais. O não preenchimento desta parte foi avaliado como o conhecimento do profissional da saúde em relação à distinção de plantas medicinais de medicamentos fitoterápicos, sendo que estas definições estão no guia complementar entregue para o preenchimento do formulário no segundo caso clínico.

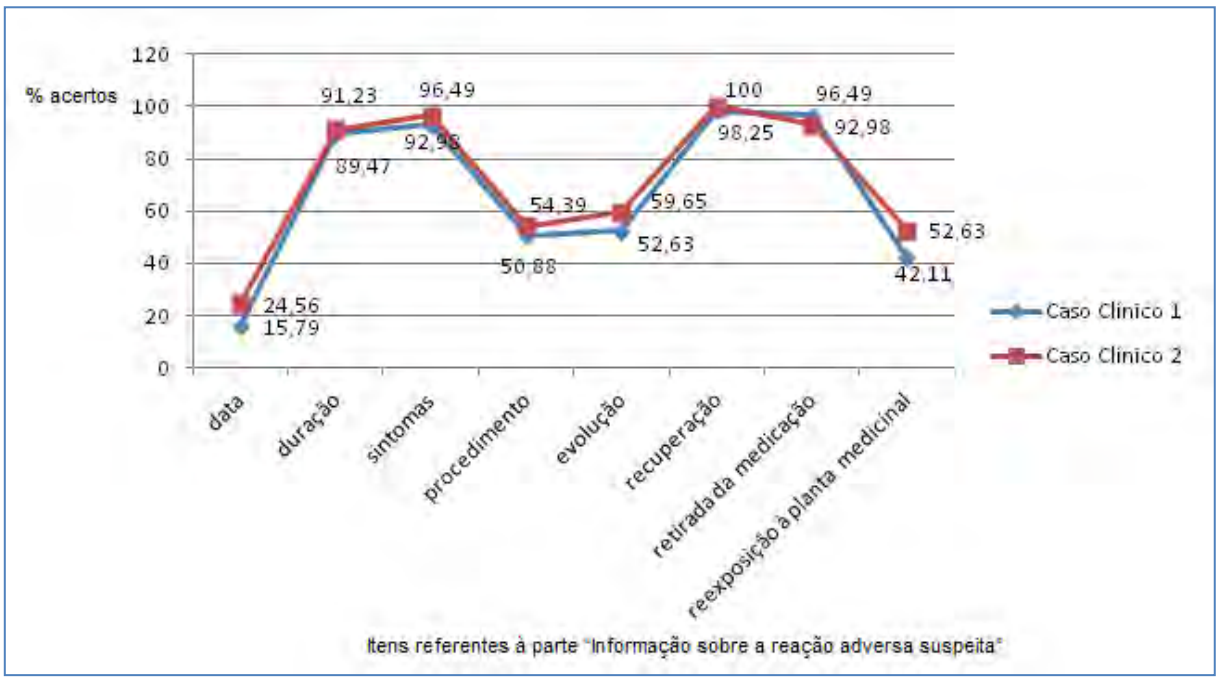
No primeiro caso clínico 17,54% (10/57) dos voluntários fizeram algum tipo de preenchimento na PARTE IV, enquanto que 33,33% (19/57) preencheram no caso clínico 2. Dentre os dados preenchidos, nomes de medicamentos fitoterápicos contendo a planta medicinal em questão foram citados. Tendo em vista que no segundo momento

do preenchimento do formulário de notificação o voluntário tinha acesso às informações referentes a medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais, o aumento do preenchimento desta parte pelos voluntários não era esperado, podendo ser justificada pela possível não utilização do guia no momento da notificação.

Também a PARTE VI – Suspeita de Inefetividade Terapêutica – não precisava de preenchimento, tendo em vista que em nenhum momento os casos clínicos questionaram a eficácia ou qualidade dos medicamentos utilizados concomitantemente ao uso das plantas medicinais. Logo, o seu não preenchimento foi considerado como interpretação correta do caso clínico. O campo referente à descrição dos medicamentos contou com 85,96% (49/57) de não preenchimento, seguido de 94,74% (54/57) no segundo caso clínico. Os demais campos da Parte VI contaram de um não preenchimento de 98,25% (56/57) em ambos os casos clínicos.

As figuras a seguir (Figura 11, 12 e 13) fazem um comparativo das respostas preenchidas nos dois casos clínicos:

Figura 11. Diferença no preenchimento dos casos clínicos em cada item referente a parte "Informação sobre a reação adversa suspeita" do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012.



É possível observar, na parte referente à Reação Adversa, uma melhora no preenchimento do segundo caso clínico quando comparado ao primeiro caso clínico,

com exceção do item “retirada da medicação” onde o primeiro caso clínico teve maior porcentagem de respostas corretas (diferença de 3,51%). Para o preenchimento deste item é necessário o entendimento e interpretação do caso clínico em questão por parte do profissional da saúde. Embora a diferença de acerto entre os casos clínicos seja relativamente pequena, era esperada uma melhora do preenchimento do segundo caso clínico tendo em vista o acesso de informação sobre a notificação fornecido ao voluntário.

Figura 12. Diferença no preenchimento dos casos clínicos em cada item referente a parte “Identificação da planta medicinal utilizada” do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012.

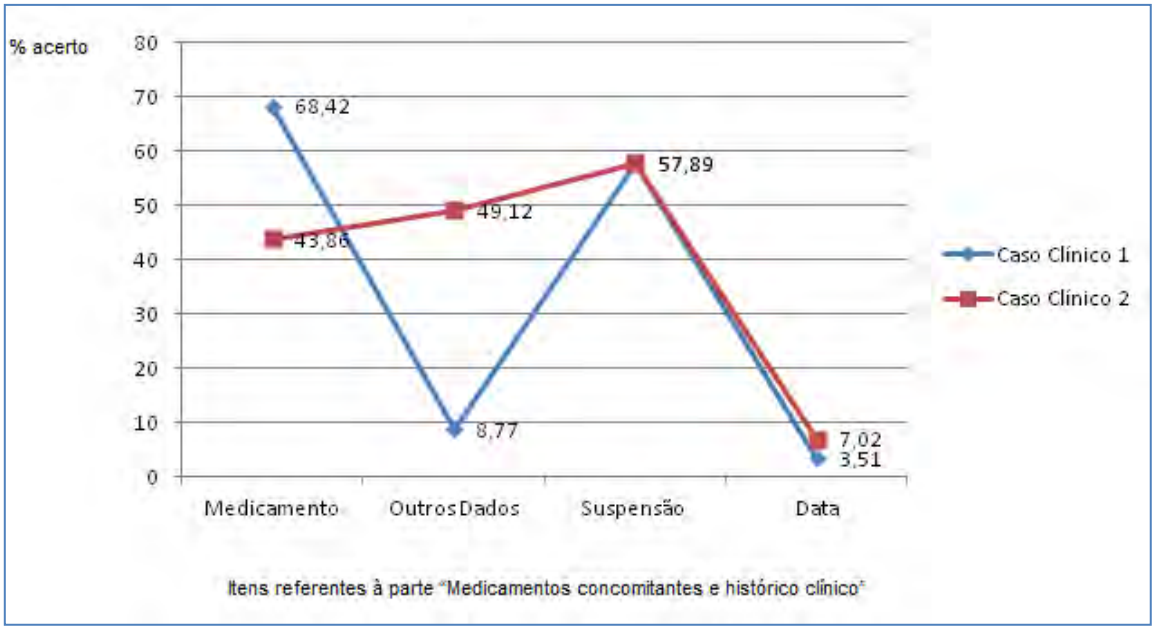


Também na parte referente à Planta Medicinal o segundo caso clínico apresentou, no geral, porcentagem de resposta mais satisfatória (96,49%) comparado ao primeiro caso clínico (94,74%), exceto o item “parte utilizada”, talvez pelo fato do segundo caso constar do uso de duas partes da planta (raiz e folhas), enquanto que o primeiro caso fazer uso apenas das folhas, levando o notificador a considerar apenas as “folhas” como parte utilizada da planta. Os itens referentes à descrição da planta, como “textura”, “odor” e “cor” também foram melhores preenchidos no primeiro momento. Tendo em vista que o guia auxiliar, já disponível ao voluntário no segundo caso clínico, fornecia explicações sobre o preenchimento dos campos, também era esperado um melhor índice de acertos no segundo momento. No geral, são itens muito específicos sobre plantas, que os profissionais de saúde não tiveram formação durante a graduação,

com exceção dos farmacêuticos, o que pode justificar o baixo preenchimento correto destes itens. São itens importantes para garantir a melhor identificação da planta que precisam ser preenchidos, logo, acentua a importância de cursos específicos de capacitação dos profissionais de saúde no que diz respeito ao uso de plantas medicinais.

Um ponto de possível complicação foi a utilização de uma amostra vegetal diferente da relacionada ao caso clínico. O presente estudo mostrou que os profissionais da saúde possuem baixo conhecimento quanto ao reconhecimento de plantas medicinais, tendo em vista a baixa observação da amostra vegetal incorreta, logo, este ponto de conflito poderia não ser colocado para validar o formulário de notificação, fornecendo ao voluntário a amostra correta da planta.

Figura 13. Diferença no preenchimento dos casos clínicos em cada item referente à parte "Medicamentos concomitantes e histórico clínico" do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012.



Por fim, na parte referente aos Medicamentos Concomitantes, alguns resultados apresentados foram notadamente diferentes quando comparados os casos clínicos. A diferença de respostas corretas referente ao nome dos medicamentos de uso concomitante à planta medicinal do primeiro caso clínico para o segundo foi de 24,56%, talvez pelo primeiro caso todas as informações estarem de forma mais explícita quanto aos dias de uso do medicamento em relação ao segundo caso. A grande diferença (40,35%) encontrada no item "outros dados" ocorre pelo primeiro caso não ter

informações significativas e relevantes do paciente como o segundo caso clínico, onde o paciente apresenta um histórico clínico que deve ser levado em consideração em relação ao tipo de planta medicinal que faz uso, conforme explicado anteriormente. Trata-se de um campo de alto índice de não preenchimento no primeiro caso clínico (91,23%), porém era esperado que o campo não fosse deixado em branco, e sim sinalizado de alguma forma que não havia informação a ser colocada no campo.

5.3. Confiabilidade

A confiabilidade no presente estudo foi avaliada através da interpretação dos casos clínicos em tempos diferentes. Faria (2009) em seu estudo realizou a confiabilidade de seu instrumento de modo a evitar ao máximo a influência da lembrança do primeiro momento de preenchimento do instrumento com o segundo momento, como foi realizado no presente trabalho através da utilização de dados diferentes, porém no mesmo formato de estrutura nos casos clínicos.

5.3.1. Porcentagem de Concordância

A porcentagem de concordância foi avaliada de acordo com os itens Imprescindíveis, Necessários e Recomendados (Tabelas 9, 10 e 11).

a. Itens Imprescindíveis

Tabela 9. Porcentagem de concordância dos itens Imprescindíveis referentes ao formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012.

	Caso Clínico 1	Caso Clínico 2
Reações Adversas		
Data da RA	15,79	24,56
Duração da RA	89,47	91,23*
Descrição da RA	92,98*	96,49*
Evolução da RA	52,63	59,65
Recuperação da RA	98,25*	100*
Retirada da planta medicinal	96,49*	92,98*
Queixa Técnica		
Nome popular da planta	89,47	100*
Parte utilizada da planta	96,49*	94,74*
Parte a descrever da planta	94,74*	94,74*
Cor da amostra	77,19	54,39
Aparência da amostra	73,68	94,74*

Continuação Tabela 9.

Erro de Medicação		
Parte utilizada da planta	96,49*	94,74*
Como foi utilizada a planta	35,09	61,40
Medicamento concomitante	68,42	43,86
Dados relevantes	8,77	49,12
Data do uso do medicamento concomitante	68,42	43,86
Inefetividade Terapêutica		
Medicamento	85,96	94,74*
Início do Tratamento	85,96	94,74*
Término do Tratamento	85,96	94,74*
Inefetividade	85,96	94,74*

*valores maiores ou iguais a 90%

Conforme estipulado no estudo, foi esperado o preenchimento de, no mínimo, 90% dos itens imprescindíveis. Dos seis itens classificados em Reações Adversas, quatro atingiram o esperado, sendo os itens “data da RA” e “evolução da RA” aqueles que não tiveram o preenchimento maior de 90%. Dos cinco itens classificados em Queixa Técnica, apenas um (“cor da amostra”) não atingiu o esperado; dos itens referentes ao Erro de Medicação apenas um (“parte utilizada da planta”) teve o preenchimento esperado, bem como todos os itens de Inefetividade Terapêutica.

Por se tratar de casos clínicos de notificação de reação adversa, era esperado que todos os itens classificados em Reação Adversa tivessem o preenchimento dentro do esperado, porém, uma vez que o caso clínico não forneceu a data da RA, o voluntário não realizou o preenchimento deste item, mas esperava-se que o item fosse riscado ou feito algum tipo de nota a respeito da falta desta informação.

b. Itens Necessários

Tabela 10. Porcentagem de concordância dos itens Necessários referentes ao formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012.

	Caso Clínico 1	Caso Clínico 2
Reações Adversas		
Como procedeu a reação	50,88	54,39
Reexposição à planta	42,11	52,63
Queixa Técnica		
Nome científico da planta	38,60	50,88
Descrição da planta	31,58	57,89
Odor da amostra	91,23*	73,68
Erro de Medicação		
Suspensão do Medicamento	57,89	57,89

*valores maiores ou iguais a 80%

De acordo com a tabela acima é possível verificar que apenas um item (“odor da amostra”) teve seu preenchimento superior a 80%. Este resultado pode sugerir o não entendimento adequado dos casos clínicos relatados pelo profissional da saúde, bem como o não entendimento dos campos do formulário de notificação, que estão devidamente explicados no guia auxiliar, podendo sugerir também a não utilização do guia auxiliar no momento do preenchimento do formulário de notificação.

c. Itens Recomendados

Tabela 11. Porcentagem de concordância dos itens Recomendados referentes ao formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012.

	Caso Clínico 1	Caso Clínico 2
Reações Adversas		
Idade do Paciente	98,25*	100*
Sexo do Paciente	98,25*	100*
Queixa Técnica		
Textura da amostra	63,16*	47,37
Erro de Medicação		
Peso do paciente	98,25*	100*

*valores maiores ou iguais a 50%

Todos os itens Recomendados tiveram preenchimento superior a 50%, conforme estipulado. Trata-se de dados fornecidos claramente no texto, com exceção da “textura da amostra” que exigia maior atenção e conhecimento específico do notificador.

5.3.2. Uso do guia auxiliar

Dos 30 itens classificados em Reações Adversas, Queixa Técnica, Erro de Medicação e Suspeita de Inefetividade Terapêutica a serem preenchidos no formulário, oito tiveram menor porcentagem de preenchimento no segundo caso clínico e um teve o mesmo preenchimento em ambos os casos clínicos. Logo, o guia pode ter contribuído para melhorar a qualidade da notificação no segundo caso clínico, porém não o suficiente para obter um índice considerável de acerto nos itens classificados como Necessários na pesquisa. Destes, metade diz respeito à planta e suas características, de modo que, dos profissionais de saúde que participaram da pesquisa, apenas os farmacêuticos possuem em sua graduação disciplinas relacionadas ao assunto, mas, por serem mais da metade da amostra, ainda assim era esperado um melhor preenchimento destes itens.

5.4. Precisão e Integridade das Respostas

5.4.1. Estatística Kappa

De acordo com a porcentagem de concordância do preenchimento de cada item, foi calculado o valor de *kappa* para indicar o índice de concordância entre os dois tempos de preenchimento (Tabela 12).

Tabela 12. Valores e classificação do índice *kappa* para cada item do formulário de notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos. 2012.

Parte	Item	*Kappa* ± Dp	*IC*	Classificação
Reações Adversas	Data da RA	0,73±0,08	0,56-0,90	Boa
	Duração da RA	0,90±0,07	0,75-1	Ótima
	Sinais/Sintomas	0,65±0,18	0,30-1	Boa
	Procedimento	0,93±0,04	0,86-1	Ótima
	Evolução	0,86±0,05	0,75-0,96	Ótima
	Recuperação	Zero*±0,75	0-1	Ruim
	Retirada da Medicação	0,65±0,18	0,30-1	Boa
	Reexposição	0,79±0,06	0,67-0,91	Boa
Planta Medicinal	Nome Popular	Zero*±0,30	0-0,6	Ruim
	Nome Científico	0,75±0,06	0,63-0,89	Boa
	Parte utilizada	0,80±0,15	0,49-1	Boa
	Como utilizou	0,51±0,08	0,35-0,67	Regular
	Descrição da planta	0,50±0,08	0,04-0,67	Regular
	Parte a descrever	1,00	1	Ótima
	Textura	0,70±0,07	0,55-0,83	Boa
	Odor	0,42*±0,12	0,18-0,67	Regular
	Aparência	0,27*±0,14	0-0,55	Sofrível
	Cor	0,52±0,08	0,35-0,70	Regular
Medicamentos Concomitantes	Medicamentos	0,53±0,08	0,37-0,70	Regular
	Outros Dados	0,18*±0,1	0-0,38	Fraca
	Suspensão	1,00	1	Ótima
	Data do uso do medicamento concomitante	0,65±0,18	0,30-1	Boa

Onde Dp representa o desvio padrão encontrado e IC o intervalo de confiança correspondente a 95%.

As tabelas utilizadas para cálculo de *kappa* encontram-se no ANEXO N.

Os valores de *kappa* inferiores a 0,5 são considerados inaceitáveis para validação de conteúdo (POLIT, *et al.*, 2007), logo os campos “recuperação, nome popular, descrição da planta, odor, aparência e outros dados” não podem ser considerados validados.

A baixa concordância entre as respostas dos itens citados pode ser em função da dificuldade de compreensão do caso clínico e descrição da planta de maneira específica, além do baixo preenchimento do item “outros dados” no primeiro caso clínico, podendo

influenciar no cálculo do índice *kappa*. Uma vez que são itens importantes para a notificação de um evento adverso, algumas modificações devem ser realizadas no guia auxiliar em relação a eles para garantir um melhor preenchimento do formulário de notificação.

De acordo com Faria (2009), em um estudo de validação de instrumento, os itens que não obtiveram o nível de consenso estabelecido deveriam ser descartados do instrumento, porém são fundamentais para uma identificação adequada da planta medicinal durante a notificação.

A avaliação da confiabilidade de um novo formulário deve ser rigorosa (CARMINES & ZELLER, 1979). Dentre as formas de avaliar a confiabilidade do instrumento desenvolvido, tem-se o "teste-reteste", onde o investigador avalia as mesmas questões no mesmo grupo de indivíduos em tempos diferentes (KAREN, *et al.*, 2008), como foi realizado no presente trabalho, uma vez que o mesmo grupo de voluntários recebeu, em momentos diferentes, o mesmo formulário a ser preenchido, com dois casos clínicos.

Diante dos resultados obtidos no presente estudo, algumas modificações foram realizadas no formulário de notificação e no guia auxiliar.

5.5. Modificações no Formulário de Notificação de Eventos Adversos a Plantas Medicinais e Fitoterápicos

a. Campo acrescentado: altura _____

O campo foi acrescentado tendo em vista que nutricionistas também podem preencher o formulário, podendo ser necessário para cálculo de índice de massa corporal.

b. Campo "Como a planta foi utilizada":

Discriminados os itens:

- Modo de preparo:

- Frequência de uso:

- Tempo de uso:

- Quadro com “Outras Informações”

Esta alteração foi realizada de modo a garantir uma unificação das respostas durante a notificação e orientar no notificador quanto às informações necessárias. O item “Outras Informações” permite o notificador colocar informações que ele julgue necessárias e que ainda não foram relatadas nos itens anteriores.

c. Campo “Descrições breve da planta”:

O campo foi retirado e o campo onde está “Observações” foi substituído por “Outras Informações”, de modo que o notificador pode acrescentar outras descrições que achar pertinente neste quadro, contribuindo para um melhor detalhamento da planta.

d. Campo “Odor”:

Discriminado em: ( ) presente ( ) ausente ( ) outro _____

O formulário modificado encontra-se no Anexo O.

5.6.Modificações no Guia Auxiliar

Em função dos resultados obtidos, algumas modificações no guia auxiliar foram realizadas, de modo a deixá-lo explicativo aos profissionais de saúde.

Uma observação colocada no final do guia, diz respeito a como notificar em campos onde as informações não foram fornecidas durante o caso clínico, evitando campos sem preenchimento após a notificação.

Na parte referente aos ‘Dados do Notificador’ foi colocada uma observação quanto a não necessidade do preenchimento total dos itens, que podem ser opcionais garantindo o sigilo do notificador. Apenas o preenchimento da Categoria Profissional faz-se necessário.

A parte modificada no guia encontra-se no Anexo P.

Todas as modificações foram realizadas de modo a garantir uma notificação de qualidade e completa, facilitando o preenchimento dos itens do formulário de acordo com as informações disponíveis no caso clínico, além de, se nenhum item contemplar algum ponto que o notificador julgar importante, informações complementares podem ser colocadas nos campos abertos de “Outras Informações”. Desta forma, todas as

informações serão levadas em consideração durante a análise da notificação, contribuindo para o melhor entendimento do caso clínico para evitar novos casos referentes à mesma planta.

A conscientização do profissional da saúde quanto a uma notificação completa e detalhada é fundamental, pois pode prevenir outras pessoas dos mesmos eventos adversos que já foram notificados.

5.7. Limitações do Estudo

Dentre as limitações encontradas no presente estudo, pode-se citar:

a. o presente formulário de notificação não é aplicado para misturas prontas de plantas medicinais, devido a dificuldade de identificação das mesmas;
b. baixo número de profissionais como voluntários da pesquisa.

6. Conclusão

✓ De acordo com os resultados obtidos na pesquisa, o formulário de notificação proposto foi parcialmente validado, com exceção dos campos “recuperação”, “nome popular”, “descrição da planta”, “odor”, “aparência” e “outros dados”, que não atingiram o valor de *kappa* esperado (superior a 0,5);

✓ Foi evidenciada a dificuldade na compreensão de terminologias técnicas na área, salientando a necessidade de um treinamento de capacitação para os profissionais, de modo que a linguagem exibida no formulário de notificação seja de fácil compreensão, não prejudicando a notificação a ser realizada, tendo em vista que todas as informações contidas no formulário de notificação são explicadas no guia auxiliar, disponível durante a realização da notificação. A compreensão de terminologias ou do entendimento do caso clínico não podem ser obstáculos para uma notificação de qualidade;

✓ A diferença do tempo de experiência entre os voluntários da presente pesquisa pode ter influenciado diretamente na qualidade do preenchimento do formulário de notificação. Também a forma como que o formulário foi aplicado poderia sofrer alterações em futuras pesquisas, de modo a concentrar todos os voluntários em uma sala e explicar a importância do trabalho para, com um tempo determinado, todos realizarem o preenchimento do formulário no lugar e tempo estipulados;

✓ A possível não utilização do material didático disponível para consulta também influenciou na qualidade da notificação, que ocorreu muitas vezes de forma incompleta ou com dados não reais aos encontrados nos casos clínicos fornecidos aos voluntários. O material está disponível, mas o profissional da saúde não faz uso do mesmo. Em função do possível pouco uso do guia auxiliar ao preenchimento do formulário de notificação, alterações foram realizadas de modo a tornar o guia mais explicativo, objetivo e eficaz;

✓ Alterações, descritas no texto, para melhorar a qualidade da notificação e entendimento do formulário de notificação foram realizadas no Formulário de Notificação de Eventos Adversos a Plantas Medicinais e Fitoterápicos;

✓ Estudos futuros são necessários para a validação do formulário quanto ao aparecimento de eventos adversos frente ao uso de fitoterápicos, tendo em vista que no presente trabalho apenas plantas medicinais foram utilizadas nos casos clínicos;

✓ Estudos futuros induzindo a notificação de Queixas Técnicas, Erro de Medicação e Inefetividade Terapêutica poderiam ser realizados, tornando a validação do

formulário de notificação mais completa e abrangendo todas as áreas de estudo e atuação da farmacovigilância.

7. Referências Bibliográficas

ABBOTT, N.C.; WHITE, A. R.; ERNST, E.. Complementary medicines. **Nature**, v.381, p.361, 1996.

ADASUMILLI, P.S.; LEE, B.; PAREKH, K; FARRELLY, P.A.. Acalculuos eosinophilic cholecystitis from herbal medicine: A review of adverse effects of herbal medicine in surgical patients. **Surgery**, v.131, p.352-356, 2002.

ALEXANDRE, N.M.C.; COLUCI, M.Z.O. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medida. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.7, p.3061-3068, 2011.

ANQUEZ-TRAXLER, C. The legal and regulatory framework of herbal medicinal products int the European Union: a focus on the tradicional herbal medicines category. **Drug Info J**, 45:15-23, 2011.

ARMSTRONG, B.K.; WHITE, E.; SARACCI, R.. Response rates and their maximization. In **Principles of exposure measurement in epidemiology**, New York: Oxford University Press, p.294-321, 1992.

ARMSTRONG, J.S.. Monetary incentives in mail surveys. **Public Opinion Quarterly,** v.39, p.111-116, 1975.

BALBINO, E.E.; DIAS, M.F.. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia,** v.20, n.6, p. 992-1000, 2010.

BERK, R.A. Importance of expert judgement in content-related validity evidence. **Wersten Journal of Nursing Research**, Anaheim, v.12, n.5, p.659-671, 1990.

BERMÚDEZ, A.; OLIVEIRA-MIRANDA, M.A., VELÁZQUEZ, D.. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: Una revisión de SUS objetivos y enfoques actuales. **Interciencia**, v.30, n.8, p.453-459, 2005.

BLUMENTAHL, M.. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines; **American Botanical Council**: New York, 1998.

BONE, K.. Kava: a safe herbal treatment for anxiety. **Brit J Phytother**, v.3, p.147-153, 1994.

BOWLING, A.. **Research Methods in Health**. Buckingham, Philadelphia, Open University Press; 234-235, 1997.

BRANDÃO, M.G.L.; COSENZA, G.P.; MOREIRA, R.A.; MONTE-MOR, R.L.M.. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopeia. **Rev Bras Farmacogn**, v.16, p. 408-420, 2006.

BRASIL. Ministério da Educação. Resolução CNE/CES 3, de 07 de novembro de 2001. **Conselho Nacional de Educação Superior.** Institui Diretrizes Curriculares Nacionais de Curso de Graduação em Enfermagem, 2001a.

BRASIL. Ministério da Educação. Resolução CNE/CES 4, de 07 de novembro de 2001. **Conselho Nacional de Educação Superior.** Institui Diretrizes Curriculares Nacionais de Curso de Graduação em Medicina, 2001b.

BRASIL. Ministério da Educação. Resolução CNE/CES 5, de 07 de novembro de 2001. **Conselho Nacional de Educação Superior.** Institui Diretrizes Curriculares Nacionais de Curso de Graduação em Nutrição, 2001c.

BRASIL. Ministério da Educação. Resolução CNE/CES 2, de 19 de fevereiro de 2002. **Conselho Nacional de Educação Superior.** Institui Diretrizes Curriculares Nacionais de Curso de Graduação em Farmácia, 2002a.

BRASIL. Ministério da Educação. Resolução CNE/CES 3, de 19 de fevereiro de 2002. **Conselho Nacional de Educação Superior.** Institui Diretrizes Curriculares Nacionais de Curso de Graduação em Odontologia, 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de atenção básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS – PNPIC- SUS.** Brasília, 2006.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto n^{o} 5813 de 22 de Junho de 2006.** Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras Providências. Diário Oficial da União. Brasília, 23 de junho de 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica.** Brasília, 2012.

BRUNING, M.C.R.; MOSEGUI, G.B.G.; VIANNA, C.M.M.. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Rev Ciência & Saúde Coletiva,** v.17, n.10, p. 2675-2685, 2012.

BURGESS, N.. Regulatory issues on *Piper methysticum* (kava). **Aust J Med Herbalism,** v.10, p.2-3, 1998.

CALAPAI, G. European legislation on herbal medicines: a look into the future. **Druf Safety**, 31: 428-431, 2008.

CALIXTO, J.B.. Efficacy, safety, quality control, marketing and guidelines for herbal medicines (phytotherapeutics agents). **Braz J Med Biol Res,** v.33, p.179-189, 2000.

CANIGUERAL, S.; VILA, R.. **Fitoterapia vademecum de prescripción**. 3ed Barcelona: Masson, 1998.

CAPASSO, R.; IZZO, A.A.; PINTO, L.; BIFULCO, T.; VITOBELLO, C.; MASCOLO, N.. Phytotherapy and quality of herbal medicines. **Fitoterapia** v.71, p.58-65, 2000.

CARMINES, E.G.; ZELLER, R.A.. Correlation matrix of self-esteem items. In: **Reability and validity assessment** [Quantitative Applications in the Social Sciences series]. Newbury Park (CA): Sage Publications, p.64, 1979.

CARVALHO, A.C.B.; BALBINO, E.E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J.P.S.. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Rev Bras Farmacogn** v.18, p.314-319, 2008.

CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R.A.. Estratégia para obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceito sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v.21, n.1, p.99-105, 1998.

CLOUATRE, D.L.. Kava-kava: examining new reports of toxicity. **Toxicol Lett**, v.150, p.85-96, 2004.

COLLINS, D.. Pre-testing survey instruments: an overview of cognitive methods. **Qual Life Res,** v.12, p.229-283, 2003.

COTÊ,C.S.; KOR,C.; COHEN, J.; AUCLARI,K.. Composition and biological activity of traditional and commercial kava extracts. **Biol Biophy Res Comm,** v.322, p. 147-152, 2004.

CORDEIRO, C.H.G.; CHUNG, M.C.; SACRAMENTO, L.V.S.. Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum e Piper methysticum.* **Rev Bras Farmacogn,** v.13, p.272-278, 2005.

CORNS, C.M. Herbal remedies and clinical biochemistry. **Ann Clin Biochem**, v.40, p.489-507, 2003.

DAVIS, A. E. Instrument development: Getting started. **Journal of Neuroscience Nuersing**, Chicago, v.28, n.3, p.204-207, 1996.

DE SMET, P.A.G.M.. Health risks of herbal remedies: An update. **Clin Pharmacol Ther**, v.76, p.1-17, 2004.

DILLMAN, D.A.. Mail and telephone surveys: The total design method. **New York:** John Wiley. 1978.

DILLMAN, D.A.; ROSSI,P.H.; WRIGHT, J.D.; ANDERSON, A.B.. Mail and other self-administered questionnaires. **Handbook of survey research.** San Diego (CA): Academic Press. p.359-376, 1983.

DILLMAN, D.A.. The design and administration of mail surveys. **Annual Review of Sociology,** v.17, p.225-249, 1991.

DILLMAN, D.A.; CHRISTENSON, J.A., CARPENTER, E.H., BROOKS, R.M.. Increasing mail questionnaire response: A four-state comparison. **American Sociological Review**, v.39, p.744-756, 1974.

DILLMAN, P.A. **Mail and telephone surveys:** the total sedign method. New York: Wiley, 1978. 325p.

DUTRA, M.G.. **Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Saúde Pública: um diagnóstico situacional em Anápolis, Goiás.** 2009. (dissertação). Anápolis: UniEvangélica; 2009.

EISENBERG, D.; **J. Am. Med. Assoc.** 1998, 280, 1569. In: VEIGA Jr, V.F.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A.M.. Plantas Medicinais: Cura Segura? **Quim. Nova**, v.28, n.3, p.519-528, 2005.

ERNST, E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. **Brit J Dermatol**, v.43, p.923, 2000.

FARIA, C.D.C.M. **Desenvolvimento e validação de um instrumento clínico para identificação de características biomecânicas e estratégia de movimento adotadas por hemiplégicos durante o desempenho no teste *Time "up and go"*.** Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação). 2009. 420f. Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2009.

FERRO, D. Preparações Farmacêuticas em Fitoterapia: métodos extrativos e formas de uso farmacêutico. In: FERRO, D. **Fitoterapia: conceitos clínicos.** São Paulo. Ed. Atheneu, p. 131-141, 2008.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) 2002. **Kava-containing dietary supplements may be associated with severe liver injury.** Center for Food Safety and Applied Nutrition , U.S. Food and Drug Administration, Dietary Supplements, 2002.

FOX, J.. Designing research: basics of survey construction. **Minim Invasive Surg Nurs** v.8, p.77-79, 1994.

FOX, R.J.; CRASK, M.R.; KIM,J. Mail survey response rate. A meta- analysis of selected techniques for including response. **Public Opinion Quarterly**, v.52, p.467-491, 1988.

FUNARI, C.S.; FERRO, V.O.. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. **Rev Bras Farmacogn,** v.15, p.178-182, 2005.

GENOVÉS, J.S.; LARREA, V.P.; GOMIS, E.R.; MIR, I.M.. Consumo de hierbas medicinales y medicamentos. **Atención Primaria,** v.28, p.311-314, 2001.

GIBSON, E.J. The world is so full of a number of things: On specification and perceptual learning. **Ecological Psychology**, Mahwah, v.15, n.4, p.283-287, 2003.

GIL, A.C.. Como delinear um levantamento? In. GIL, AC. **Projetos de Pesquisa.** 3ed. São Paulo: Editora Atlas S.A., 1996, p.90-91. cap.7.

GIL,A.C.. Questionário. In. GIL, AC. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social.** 5ª. ed. São Paulo: Atlas, 2006, p. 128-138.

GRANT, J.S.; DAVIS, L.L. Selection and use of content experts for instrument development. **Research in Nursing and Health**, New York, v.20, n.3, p.269-274, 1997.

GURIB-FAKIN,A.. Medicinal Plants: tradicions of yesterday and drugs of tomorrow. **Molecular Aspects of Medicine**, [S.I.],v.27, p.1-93, 2006.

HEBERLEIN, T.A.; BAUMGARTNER, R. Factors affecting response rates to mailed questionnaires: A quantitative analysis of the published literature. **American Sociological Review**, v.43, p.447-462, 1978.

HOMAR, J.C.. Medicinas complementarias o alternativas? Um dilema para el sistema publico. **Atención Primaria** v.35, p.389-391, 2005.

JAKOBSSON, U.; WESTERGREN, A. Statistical methods for assessing agreement for ordinal data. **Scandinavian Journal of Caring Science**, Stockholm, v.19, n.4, p.427-431, 2005.

JAMES, J.M.; BOLSTEIN, R.. The effect of monetary incentives and follow-up mailings on the response rate and response quality in mail surveys. **Public Opinion Quarterly**, v.54, p.346-361, 1990.

KAREN, E.A.; BURNS, M.D.; DUFFETT, M.; MICHELLE, E.; MAUREEN, O.;NEILL, K.J.; COOK, D.J. A guide for the design and conduct of self-administered surveys of clinicians. **CMAJ JAMC**, v.3, n179, 2008.

KARNICK, C.R.. Pharmacopoeial standards of herbal plant. v2. Delhi: **Sri Satguru Publications.** 79p. 1994.

LANDIS, J.R., KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v.33, p.159-174, 1977.

LAPA, A.J.; SOUCCAR, C.; LIMA-LANDMAN, M.T.R.; GODINHO, R.O.; NOGUEIRA, T.C.M.L..2004. Farmacologia e Toxicologia de produtos naturais. In Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA and Petrovick PR (org) 2004. **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 5ed. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, p. 247-262.

LAST, J.M. **A dictionary of epidemiology**. 2ed. New York: Oxford University Press, 1988. 141p.

LEXELL, J.E., DOWNHAM, D.Y. How to assess the reliability of measurements in rehabilitation. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, Baltimore, v.84, n.9, p.719-723, 2005.

LIU, Y.; LI, S.; WU, Y.. Advances in the study of *Eucaliptus globulus* Labill. **Zhong Yao Cai**, v.26, p.461-473, 2003.

LOFFREDO, L. C. M. **Estudo das curvas de mortalidade proporcional de Nelson de Moraes**. 1979. 96 f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1979.

LOFFREDO, L. C. M. Qualidade da Informação em um trabalho científico. In: GRIGOLLI, A.A.G. **Metodologia do trabalho científico e recursos informacionais na área da saúde.** São Paulo. Editora Santos, 2008. p. 155-160

LOFFREDO, L.C.M. et al. Fissuras lábio-palatais: estudo caso-controle. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 213-217. 1994.

LYNN, M.R. Determination and quantification of content validity. **Nursing Research**, New York, v.35, n.6, p.382-385, 1986.

MARQUES, M.B.. Patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos no Brasil. **Hist. Ciênc. Saúde-Manguinhos**, v.7, n.1, p. 7-21, 2000.

MATOS, F.J.A. Farmácias Vivas: Sistema de Utilização de Plantas Medicinais projetado para pequenas comunidades. 3 ed. Fortaleza: **Edições USCE**. 1998.

MESEGUER, E.; TABOADA, R.; SÁNCHEZ, V.; MENA, M.A.; CAMPOS, V.; YÉBENES, J.G.. Life-threatening parkinsonism induced by kava-kava. **Mov. Disorders**, v.17, p.195-196, 2002.

MITTERMEIER, R.A.; MITTERMEIER, C.G.; BROOKS, T.M.; PILGRIM, J.D.; KONSTANT, W.R.; FONSECA, G.A.B., KORMOS, C.. Wilderness and biodiversity conservation. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.100, n.18, p.10309-10313, 2003.

MORAES, S.A. **Reprodutibilidade e valor diagnóstico de testes quantitativos no Diabettes Mellitus.** 1990. 70 f. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1990.

MOSE, C.A.; KALTON, G. **Survey methods in social investigations.** London: Heinemann, 1979. 555p.

MYERSON, S. Improving the response rates in primary care research. Some methods used in a survey on stress in general practice since the new contract. **Family Practice**, v.10, p.342-346, 1993.

NAKASH, R.A.; HUTTON, J.L.; JORSTAD-STEIN, E.C.; GATES, S.; LAMB, S.E.. Maximizing response to postal questionnaires- A systematic review of randomized trials in health research. **BMC Medical Research Methodology,** v.6, p.5, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Segurança dos medicamentos**: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: OPAS/OMS, 2004, 18p.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Medicina Tradicional: Necessidades crecientes y potencial. **Policy perspectives on medicines**, Genebra, n.2, p.1-6, 2002.

PASQUALI, L. **Psicometria**. 2ª ed. Petrópolis (RJ): Editora Vozes; 2004.

PEREIRA, M. **Epidemiologia:** teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 583 p.

PIERCE, A. American Pharmaceutical Association Pratical Guide to Natural Medicines. New Yourk: The Stonesong Press. **Apud Quackwatch Therapeutic Research Faculty**, Stockton, California, 2001.

PINELLI, C.; SERRA, C.M.; LOFFRESO L.C.M. Validity and reproducibility of a laser fluorescence system for detecting the activity of white-spot lesions on free somooth surfaces in vivo. **Caries Research**, Basel, v. 36, n. 1, p. 19-24, 2002.

PINN, G.. Adverse effects associated with herbal medicine. **Australian Family Physician**, v.30, p.1070-1075, 2001.

POLIT, D.F.; BECK, C. T. The content validity index: Are you sure you know what´s being reported? Critique and recommendations. **Research in Nursing and Health**, New York, v.29, n.5, p.489-497, 2006.

POLIT, D.F.; BECK, C. T.; OWEN, S.V.Is the CVI an acceptable indicador of content validity? Appraisal and recommendations. **Research in Nursing and Health**, New York, v.30, n.4, p.459-467, 2007.

POLIT, D.F.; HUNGLER, B.P. **Fundamentos de Pesquisa em Enfermagem**, 3a ed, Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda, 1995, 391p.

PORTNEY, L.G.; WATKINS, M.P. **Foundations of Clinical Research: Applications to Practice**, 2ed., New Jersey: Prentice-Hall, 2000, 768p.

PRIBITKIN, E.A.; BOGER,G.. Herbal Therapy. **Arch Facial Plast Surg.** v.3, p.127-132, 2001.

RAHMAN, S.Z.; SINGHAL, K.C.. Problems in pharmacovigilance of medicinal products of herbal origin and means to minimize them. **Uppsalla Reports,** v.17. January Suplement, 2002.

RATES, S.M.K. Plants as source of drougs. **Toxicon**, n.39, p.603-613, 2001.

RODRIGUES, A.G.; DE SIMONI, C.. Plantas Medicinais no contexto de políticas públicas. **Informe Agropecuário**, Belo Horizonte, v.31, n.255, p.7-12, mar./abr. 2010.

RODRIGUES, A.G.; SANTOS, M.G.; DE SIMONI, C. Fitoterapia na Saúde da Família. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE (Org.). **Programa de Atualização de Medicina de Família e Comunidade (PROMEF).** Porto Alegre: Artmed/Panamericana, p.131-65, 2011.

ROUTLEDGE, P.A. The european herbal medicines Directive: could it have saved the lives of Romeo and Juliet? **Drug Safety**, 31:416-418, 2008.

RUSSMANN, S.; LAUTERBURG, B.H.; HELBLING, A.. Kava Hepatotoxicity. **Ann Intern Med,** v.135, p.68-69, 2001.

RUZO, P. Kava-induced dermatopathy: a niacin deficiency? **Lancet,** v.335, p.1442-1445, 1990.

SAPER, R.B.; PHILLIPS, R.S.; SEHGAL, A; KHOURI, N; DAVIS, R.B.; PAQUIN, J. *et al*. Lead, mercury and arsenic in US – and Indian – manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet . **JAMA**, v.300, n.8, p.915-923, 2008.

SARDESAI, V. M. Herbal medicines: posions or potions. **J. Lab. Clin. Med.**,v.139, p.343-348, 2002.

SCHULZ, V.; HANSEL, R.; TYLER, V.E. **Fitoterapia Racional**. 4.ed. (1 ed. brasileira). Barueri, SP: Manole, p.99-100, 2002.

SIBON, I.; ROSIER, E.; ORGOGOZO, J.M.. Meninguismus after taking kava-kava. **Rev. Neurol,** v.158, p.1205-1296, 2002.

SILVA, M.I.G.. Utilização de Fitoterápicos nas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF) no Município de Maracanaú-CE. Fortaleza, 144p. [**Dissertação de Mestrado**]- Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará. 2003.

SILVA, M.V.; RITTER.. Plantas medicinais e tóxicas da reserva biológica do Lami, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Iheringia, **Rev Bot,** v.57, p.61-73, 2002.

SILVEIRA, P.F.; BANDEIRA, M.A.M.; ARRAIS, P.S.D.. Farmacovigilância e reações adversas a plantas e fitoterápicos: uma realidade. **Rev Bras Farmacogn,** v.18, n.4, p.618-626, 2008.

SIM, J.; ARNELL, P. Measurement validity in Physical Therapy. **Physical Therapy**, Alexandria, v.73, n.2, p.102-115, 1993.

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; IRGANG, B.R.; STEHMANN, J.R.. *Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul.* 5ª. Edição, Porto Alegre: **Ed. Universidade/UFRGS**, 174p. 1998.

SOARES, A.K.A.; CARMO, G.C.; QUENTAL, D.P; NASCIMENTO, D.F.; BEZERRA, F.A.F.; MORAES, M.O.; MORAES, M.E.A.. 2006. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo Mikania glomerata, Grindelia robusta, Copaifera officinalis, Myroxylon toluifera, Nasturtium officinale, própolis e mel em voluntários saudáveis. **Rev Bras Farmacogn**, v.16, p. 447-454, 2006.

SOLECKI, R.S.; SHANIDAR, I.V.; A Neanderthal flower burial in northen Iraq [letter]. **Science**, p.190-880, 1975.

SPINELLA, M.. Herbal Medicine and epilepsy: The potential for benefit and adverse effects. **Epilepsy Behav**, v.2, p.524-532, 2001.

STOCKLEY, I.H.. Stockley´s drug interactions. 6ª ed. London/Chicago: **Pharmaceutical Press**, 1080p, 2002.

TABARELLI, M.; PINTO, L.P.; SILVA, J.M.C.; HIROTA, M.M.; BEDÊ, L.C.. Desafios e oportunidades para a conservação da biodiversidade na Mata Atlântica Brasileira. **Megadiversidade.** v.1, n.1, p.132-138, 2005.

TAVARES, J.P.; MARTINS, I.L.; VIEIRA, A.S.; LIMA, F.A.V.; BEZERRA, F.A.F.; MORAES, M.O.; MORAES, M.E.A.. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico a base de associações de plantas, mel e própolis. **Revista Brasileira de Farmacognosia** v.16, p.350-356, 2006.

TACHJIAN, A., MARIA, V., JAHANGIR, A. Use of herbal products and potential interactions in pacients with cardiovascular diseases. **J. Am. Coll.** Cardiol. 2010, 55(6), 515-525.

THORN, D.W.; DEITZ, J.C. Examining content validity through the use of content experts. **Occupational Therapy Journal of Research**, New Jersey, v.9, n.6, p.334-345, 1989.

TOOTH, L.R.; OTTENBACHER, K.J. The K statistics in reliability studies: Use interpretation, and sample size requirements. **Physical Therapy**, Alexandria, v.83, n.3, p.257-268, 2005.

TOPF, M. Three estimates of interrater reliability for nominal data. **Nursing Research**, v.35, n.4, p.353-245, 1986.

VEIGA JR, V.; PINTO, A.; MACIEL, M.A.. Plantas medicinais: Cura segura? **Quim Nova,** v.28: p.519-528, 2005.

VERAS, C. M.T.; MARTINS, M.S. A confiabilidade dos dados nos formulários de autorização de internação hospitalar (AIH), Rio de Jnaeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 339-355, 1994.

VIGO, E.; CEPEDA, A.; GUALILLO, O.; PEREZ-FERNANDEZ, R.. In vitro anti-inflammatory effect of *Eucaliptus globulus* and *Thymus vulgaris*: nitric oxide inhibition in J774A1 murine macrophages. **J Pharm Pharmacol,** v.56, p.257-263, 2004.

VOGELZANG, N.; BREITBART, W.; CELLA, D.; PORTENOY, R.; HORNIG, S.; JOHNSON, D.; SCHERR, S.; PARKINSON, D.; GROOPMAN, J.; ITRI, L.. Patient (PTS), caregiver (CGS), and oncologists (ONCS) perception of cancer-related fatigue (CF): Results of a tripart assessment survey. **Proceedings of the American Society of Clinical Oncology**, v.16, n.53a, 1997.

WIFFEN, P.J.; GILL, M.; EDWARDS, J.; MOORE, A.. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. **Bandolier Extra June**: p.1-14, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2002. The importance of Pharmacovigilance – **Safety Monitoring of Medicinal Products.** Geneva.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2002b. Draft Guidelines for Herbal ATC Classification. **Uppsala Monitoring Centre.** Geneva.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2003. **Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for Medicinal plants.** Disponível em: http://who.int Acesso em: 11 nov. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2004. **WHO Guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems.** Geneva.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2005. **Nacional Policy on Traditional Medicine and Regulation of Herbal Medicines:** report of a WHO Global survey. Geneva, 156p, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2011**. The world medicine situation 2011**: traditional medicines: global situation, issues and challenges. Geneva: WHO, 2011. 12p.

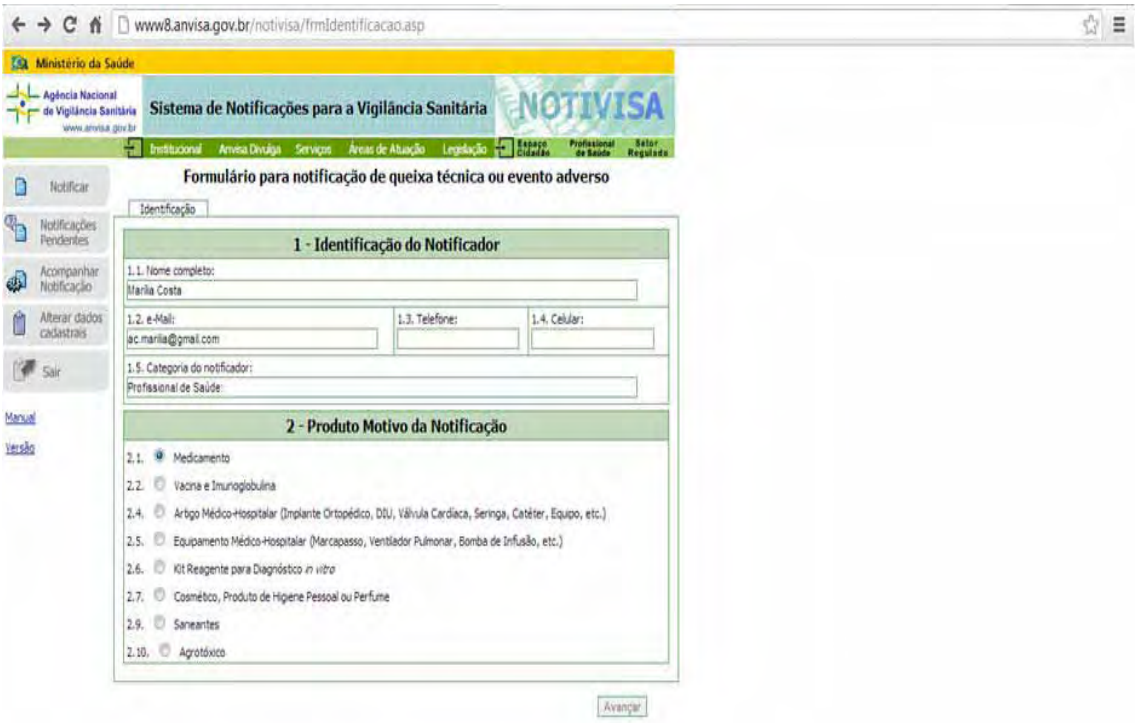
WYND, C.A., SCHAEFER, M.A. The osteoporosis Risk Assessment Tool: establishing content validity through a panel of experts. **Nursing Research**, v.16, n.2, p.184-188, 2002.

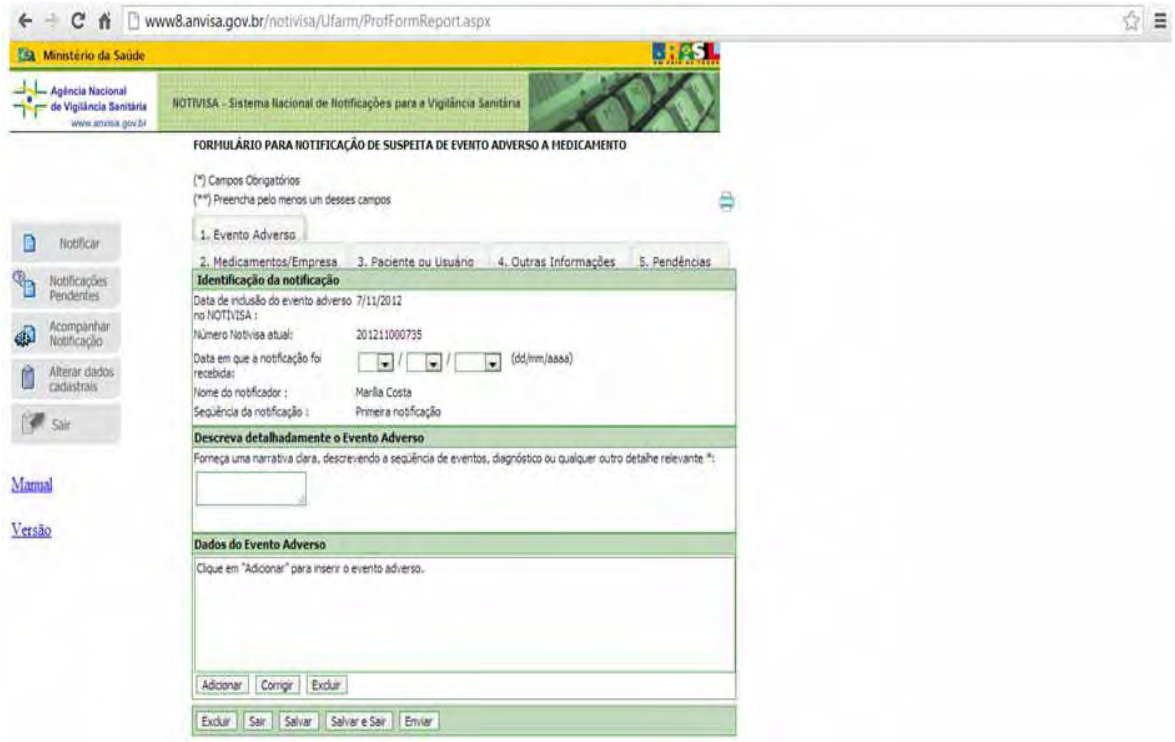
YAMMARINO, F.J.; SKINNER, S.J.; CHILDERS, T.L.. Understanding mail survey response behavior. A meta-analysis. **Public Opinion Quarterly**, v.55, p.13-39, 1991.

8. Anexos

ANEXO A

NOTIVISA- Formulário de Notificação disponível para profissionais de saúde cadastrados

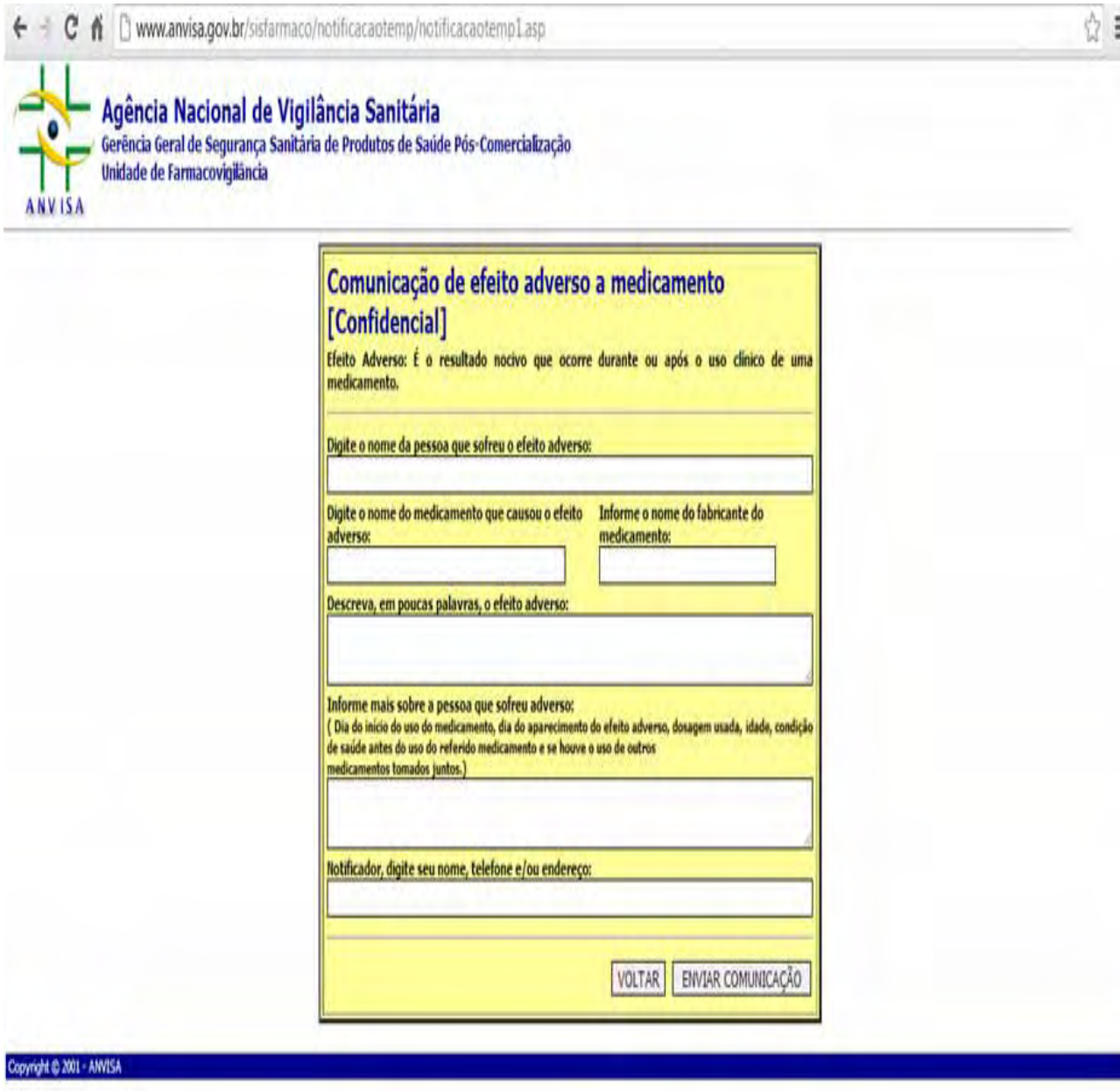




Disponível em: www8.anvisa.gov.br/notivisa/Ufarm/ProfFormReport.aspx

ANEXO B

NOTIVISA- Formulário de acesso do cidadão para notificação.



Disponível em: anvisa.gov.br/sisfarmaco/notificacaotemp/notificacaotemp1.asp

ANEXO C

Formulário de Notificação - França

afssaps

FORMULAIRE CIOMS MODIFIE – FEIGI 280806

RAPPORT D'EFFET INDESIRABLE GRAVE

I. INFORMATIONS SUR L'EFFET

1. INITIALES DU PATIENT	1a. PAYS	2. DATE DE NAISSANCE (Jour / Mois / Année)	2. AGE	3. SEXE	4-6. DEBUT DE L'EFFET (Jour / Mois / Année)	8-12. COCHEZ TOUTES LES CASES APPROPRIEES A L'EFFET INDESIRABLE
						☐ DECES ☒ HOSPITALISATION OU PROLONGATION D'HOSPITALISATION ☐ INVALIDITE OU INCAPACITE ☐ SUSCEPTIBLE DE METTRE LA VIE EN DANGER

7 + 13. DECRIRE L'EFFET (y compris les éventuels examens et / ou résultats de laboratoire)

II. INFORMATIONS SUR LE(S) MEDICAMENT(S) SUSPECTS

14. MEDICAMENT(S) SUSPECT(S)		20. DISPARITION DE L'EFFET APRES ARRET DU TRAITEMENT ? ☐ OUI ☐ NON ☐ NA
15. POSOLOGIE	16. VOIE(S) D'ADMINISTRATION	21. REAPPARITION DE L'EFFET APRES REINTRODUCTION ? ☐ OUI ☐ NON ☐ NA
17. INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)		
18. DATES DU TRAITEMENT (du / au)	19. DUREE DU TRAITEMENT	

III. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) ET ANTECEDENTS

22. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) ET DATES D'ADMINISTRATION (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'effet observé)

23. ANTECEDENTS PERTINENTS (par ex : maladies, allergies, grossesse avec date des dernières règles)

IV. INFORMATIONS SUR LE PROMOTEUR

24a. ADRESSE DU PROMOTEUR		
	24b. NUMERO D'IDENTIFICATION DE L'EFFET PAR LE PROMOTEUR	
24c. DATE DE RECEPTION PAR LE PROMOTEUR	24d. ORIGINE DU RAPPORT ☐ étude ☐ littérature ☐ profession de santé	
DATE DE RAPPORT	25. TYPE DE RAPPORT ☐ initial ☐ suivi	

Disponível em: http://ansm.sante.fr/

ANEXO C continuação

Formulário de Notificação - França

ANNEXE AFSSAPS AU FORMULAIRE CIOMS MODIFIE

RAPPORT D'EFFET INDESIRABLE GRAVE	

A. IDENTIFICATION DE LA RECHERCHE BIOMEDICALE

a) Numéro EudraCT, le cas échéant :
b) Numéro de code du protocole attribué par le promoteur :

B. INFORMATIONS PORTANT SUR LA PERSONNE AYANT PRESENTE L'EFFET INDESIRABLE

c) Numéro de code identifiant la personne qui se prête à la recherche :
d) Poids :
e) Taille :

C. MEDICAMENT(S) EXPERIMENTAL(AUX) SUSPECTE(S)

f) Nom :
g) Dénomination commune internationale :
h) Numéro de lot :
i) Dosage :
j) Évaluation du lien de causalité par l'investigateur :
k) Évaluation de lien de causalité par le promoteur :
l) Commentaires pertinents :

D. INFORMATIONS PORTANT SUR L'EFFET INDESIRABLE GRAVE INATTENDU

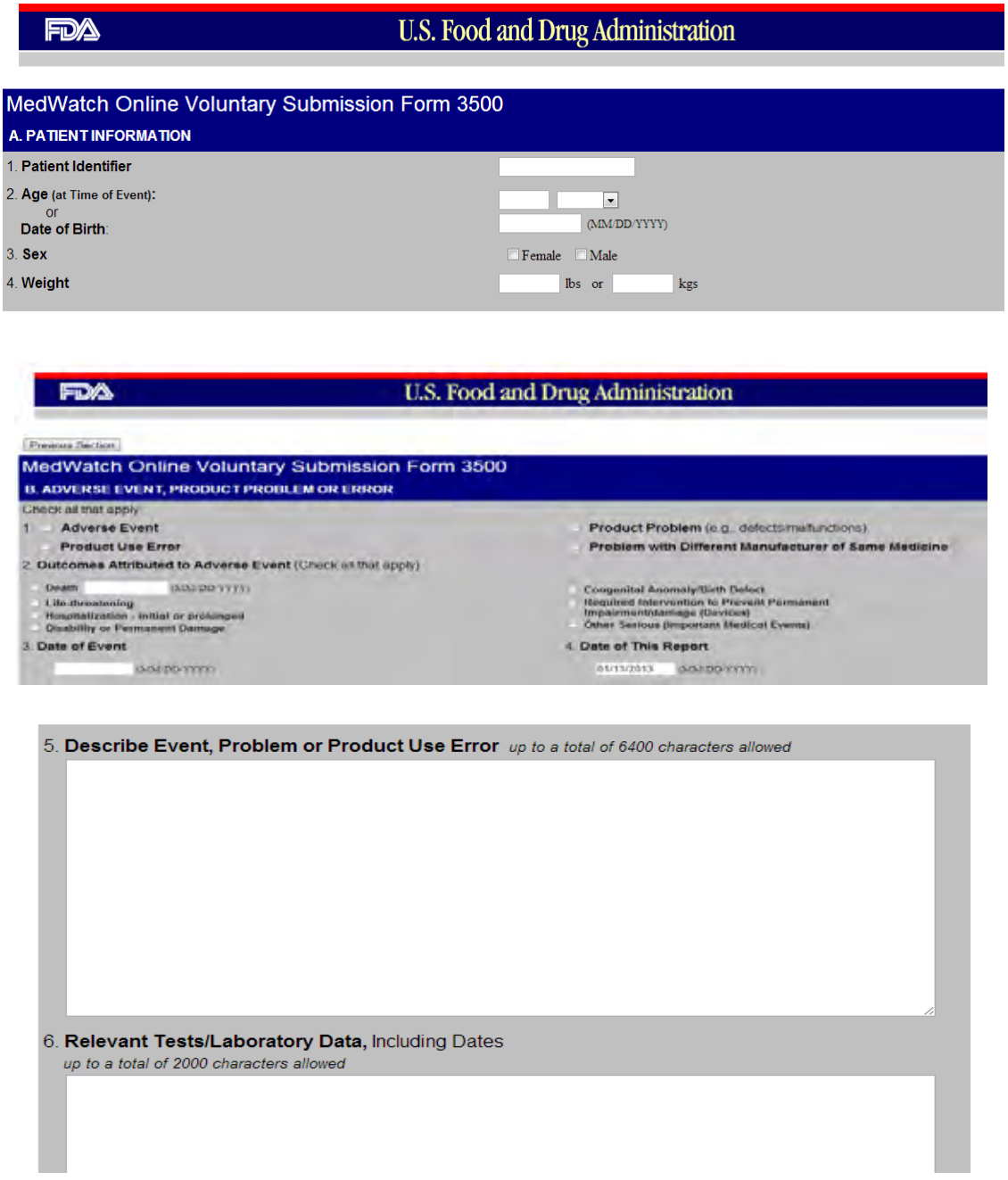
m) Date et horaire de résolution ou durée de l'effet indésirable :
n) Durée de survenue de l'effet indésirable :
o) Pays dans lequel l'effet est survenu :

E. INFORMATIONS PORTANT SUR LE NOTIFICATEUR

p) Nom :
q) Adresse :
r) Numéro de téléphone :
s) Profession (préciser la spécialité) :

ANEXO D

Formulário de Notificação – EUA



U.S. Food and Drug Administration

MedWatch Online Voluntary Submission Form 3500

A. PATIENT INFORMATION

1. Patient Identifier
2. Age (at Time of Event):
   or
   Date of Birth:
3. Sex — Female Male
4. Weight — lbs or kgs

U.S. Food and Drug Administration

MedWatch Online Voluntary Submission Form 3500

B. ADVERSE EVENT, PRODUCT PROBLEM OR ERROR

Check all that apply

1. Adverse Event
   Product Use Error
   Product Problem (e.g., defects/malfunctions)
   Problem with Different Manufacturer of Same Medicine
2. Outcomes Attributed to Adverse Event (Check all that apply)
   Death
   Life-threatening
   Hospitalization - initial or prolonged
   Disability or Permanent Damage
   Congenital Anomaly/Birth Defect
   Required Intervention to Prevent Permanent Impairment/damage (Devices)
   Other Serious (Important Medical Events)
3. Date of Event
4. Date of This Report

5. **Describe Event, Problem or Product Use Error** *up to a total of 6400 characters allowed*

6. **Relevant Tests/Laboratory Data,** Including Dates
   up to a total of 2000 characters allowed

Disponível em: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm

ANEXO D continuação

Formulário de Notificação – EUA

7. **Other Relevant History, Including Preexisting Medical Conditions** (e.g. allergies, race, pregnancy, smoking and alcohol use, liver/kidney problems,etc.) *up to a total of 2000 characters allowed*

Previous Section

MedWatch Online Voluntary Submission Form 3500

C. PRODUCT AVAILABILITY

1. **Product Available for Evaluation?** (Do not send to FDA)

☐ Yes ☐ No ☐ Returned to Manufacturer on (MM/DD/YYYY)

D. SUSPECT PRODUCT(S)

1. **Name,Strength,Manufacturer(from product label)**

	(Product Name)**	(Label Strength)**	(Manufacturer/Labeler)**
#1			
#2			

2.	Dose or Amount	Frequency	Route
#1			
#2			

3. **Dates of Use** (If unknown, give duration) from/to (or best estimate)

	From				To				Duration
#1				-					
#2				-					

4. **Diagnosis or Reason for Use** (Indication)

#1

#2

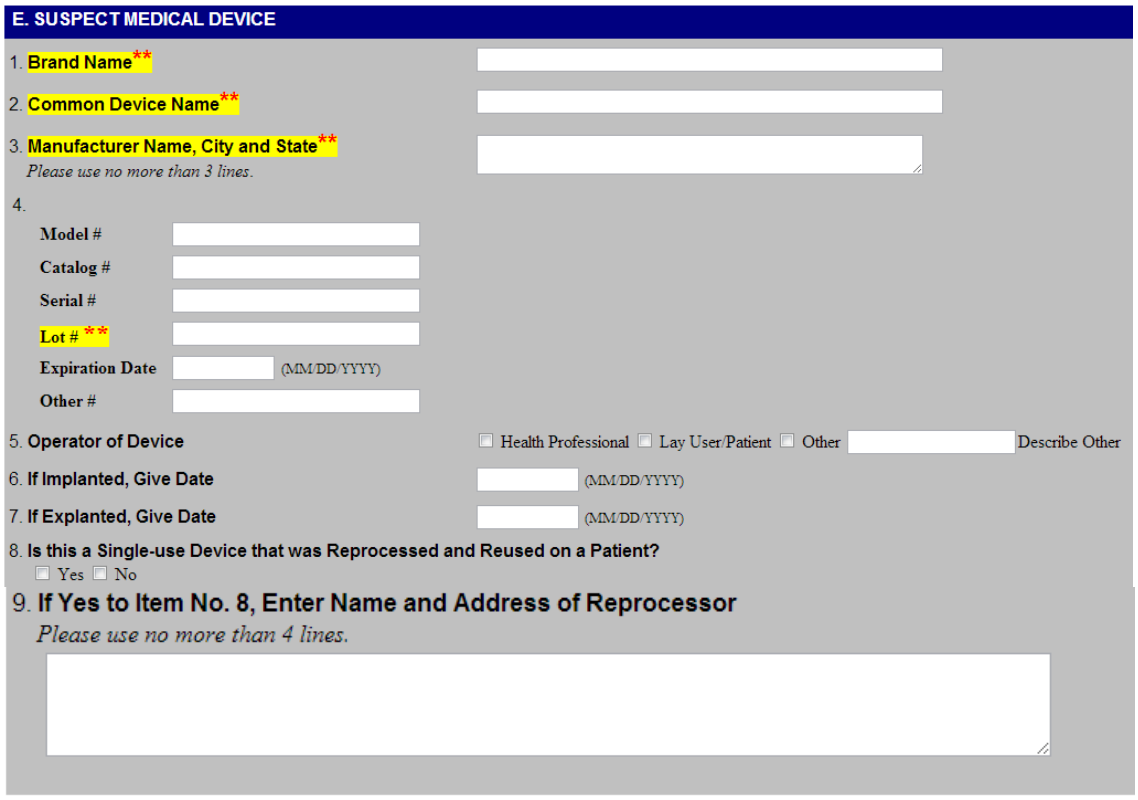
5. **Event Abated After Use Stopped or Dose Reduced?**

#1 ☐ Yes ☐ No ☐ Doesn't Apply

#2 ☐ Yes ☐ No ☐ Doesn't Apply

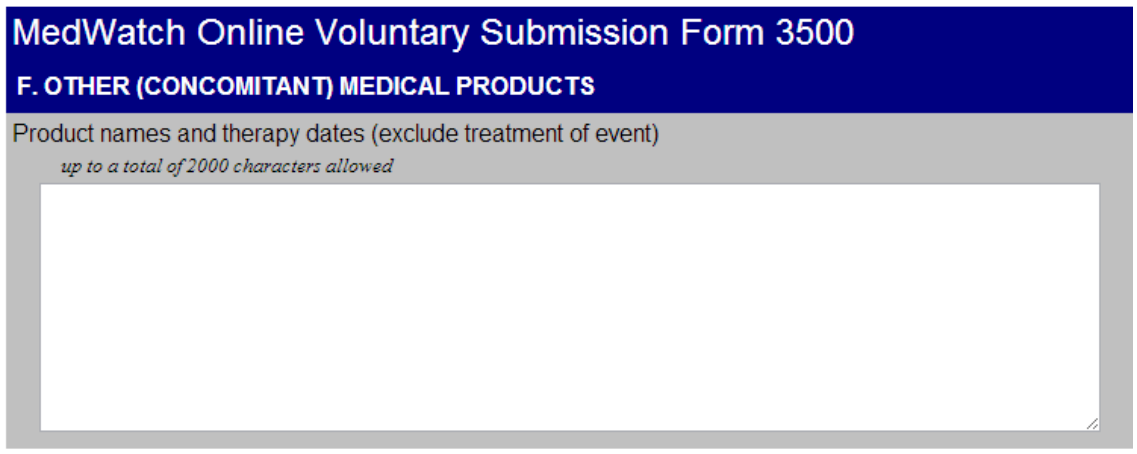
ANEXO D continuação

Formulário de Notificação – EUA



E. SUSPECT MEDICAL DEVICE

1. **Brand Name****
2. **Common Device Name****
3. **Manufacturer Name, City and State****
   Please use no more than 3 lines.
4.
   - **Model #**
   - **Catalog #**
   - **Serial #**
   - **Lot # ****
   - **Expiration Date** (MM/DD/YYYY)
   - **Other #**
5. **Operator of Device** ☐ Health Professional ☐ Lay User/Patient ☐ Other Describe Other
6. **If Implanted, Give Date** (MM/DD/YYYY)
7. **If Explanted, Give Date** (MM/DD/YYYY)
8. **Is this a Single-use Device that was Reprocessed and Reused on a Patient?**
   ☐ Yes ☐ No
9. **If Yes to Item No. 8, Enter Name and Address of Reprocessor**
   Please use no more than 4 lines.



MedWatch Online Voluntary Submission Form 3500

F. OTHER (CONCOMITANT) MEDICAL PRODUCTS

Product names and therapy dates (exclude treatment of event)

up to a total of 2000 characters allowed

ANEXO D continuação

Formulário de Notificação – EUA



MedWatch Online Voluntary Submission Form 3500

G. REPORTER Confidentiality Statement

1. Name & Address

Name (required)

Street Address (required)

Include facility/department/mailcode as appropriate

City (required)

State/Territory (required)

Zip Code (required)

Phone Number

E-mail *(needed for a confirmation receipt)*

(Please use only one email address.)

2. Health Professional? Yes No

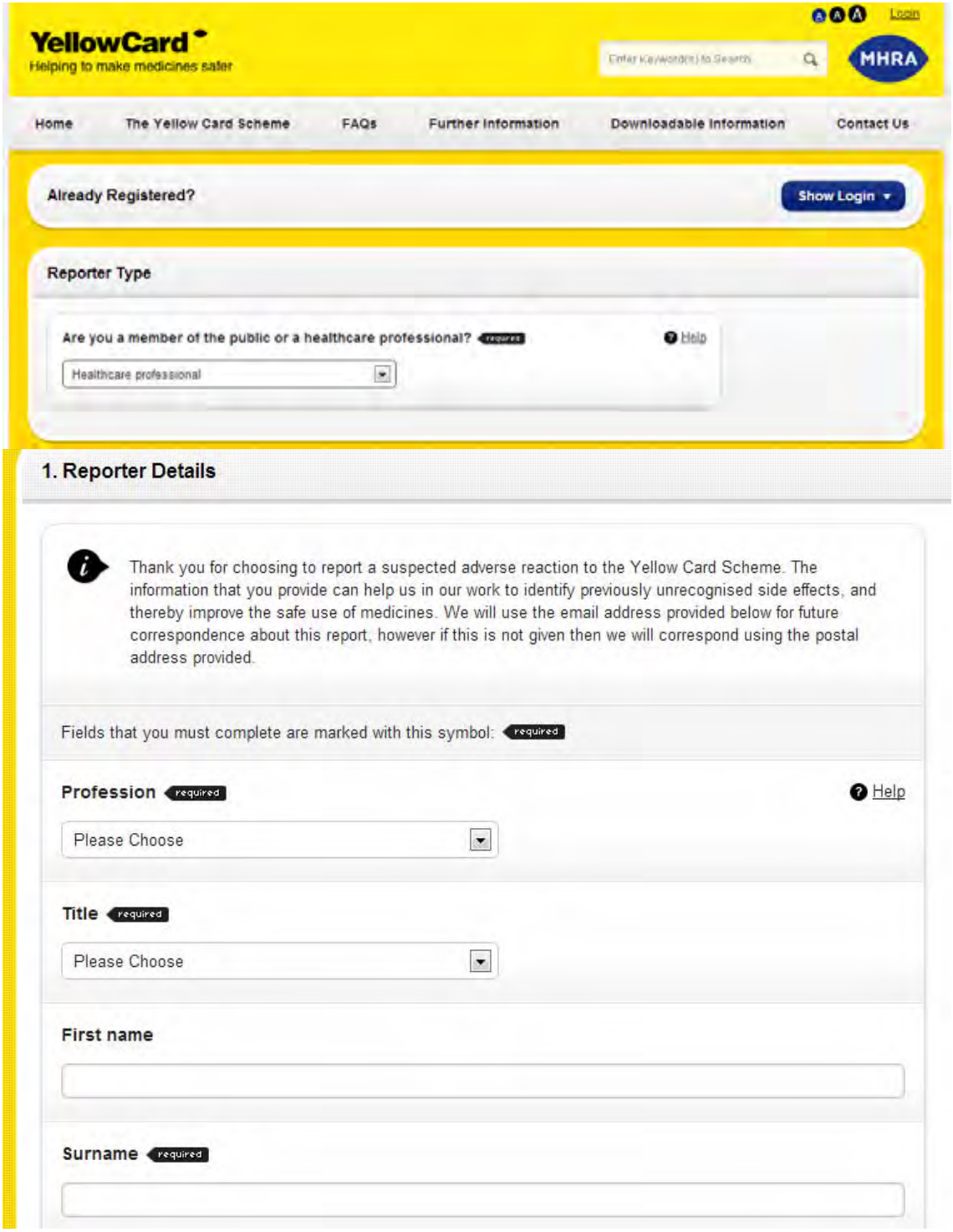
3. Occupation

4. Also reported to Manufacturer User Facility Distributor/Importer

5. If you do NOT want your identity disclosed to the manufacturer, check here.

ANEXO E

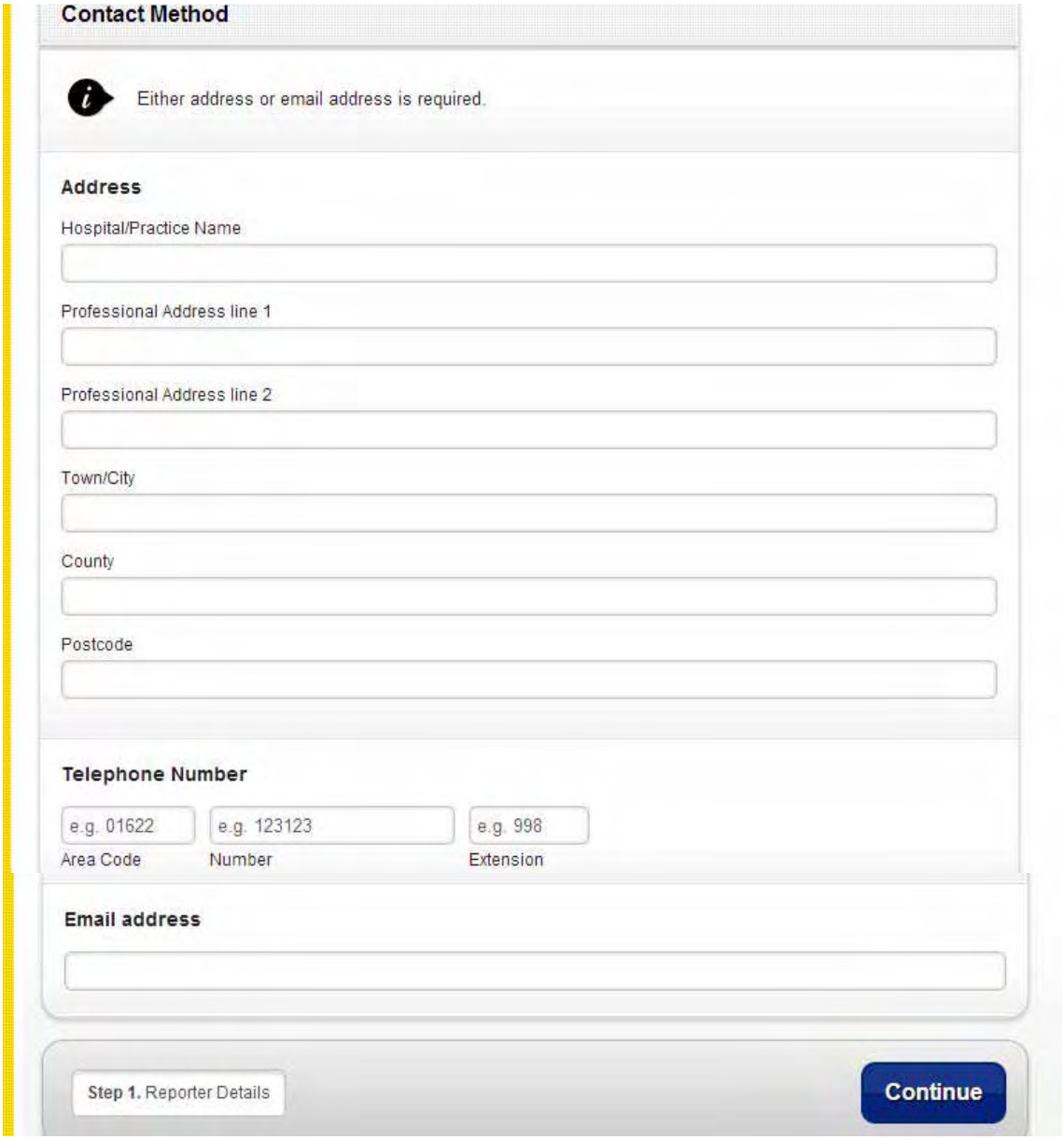
Formulário de Notificação – Inglaterra



Disponível em: https://yellowcard.mhra.gov.uk/

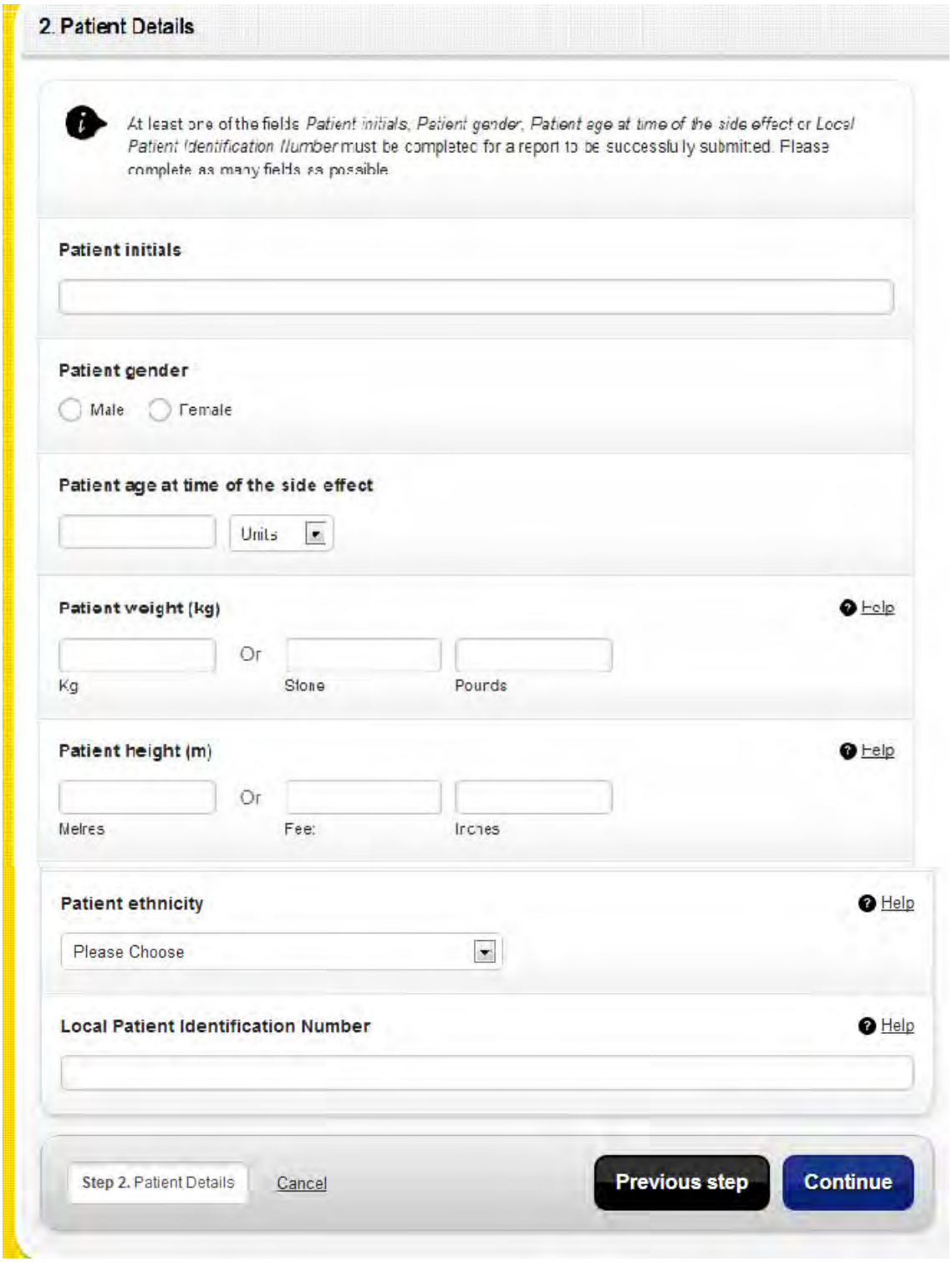
ANEXO E continuação

Formulário de Notificação - Inglaterra



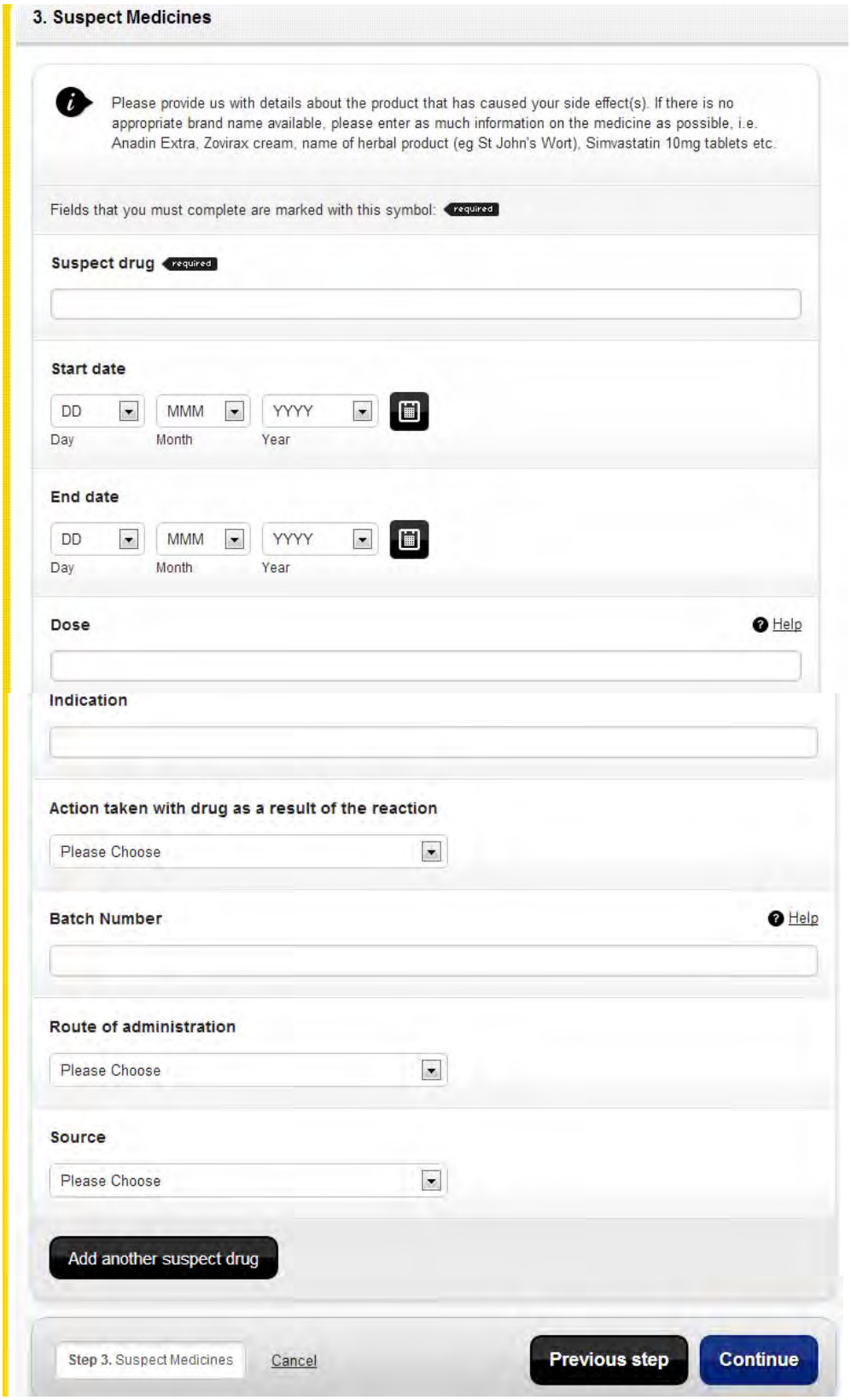
ANEXO E continuação

Formulário de Notificação - Inglaterra



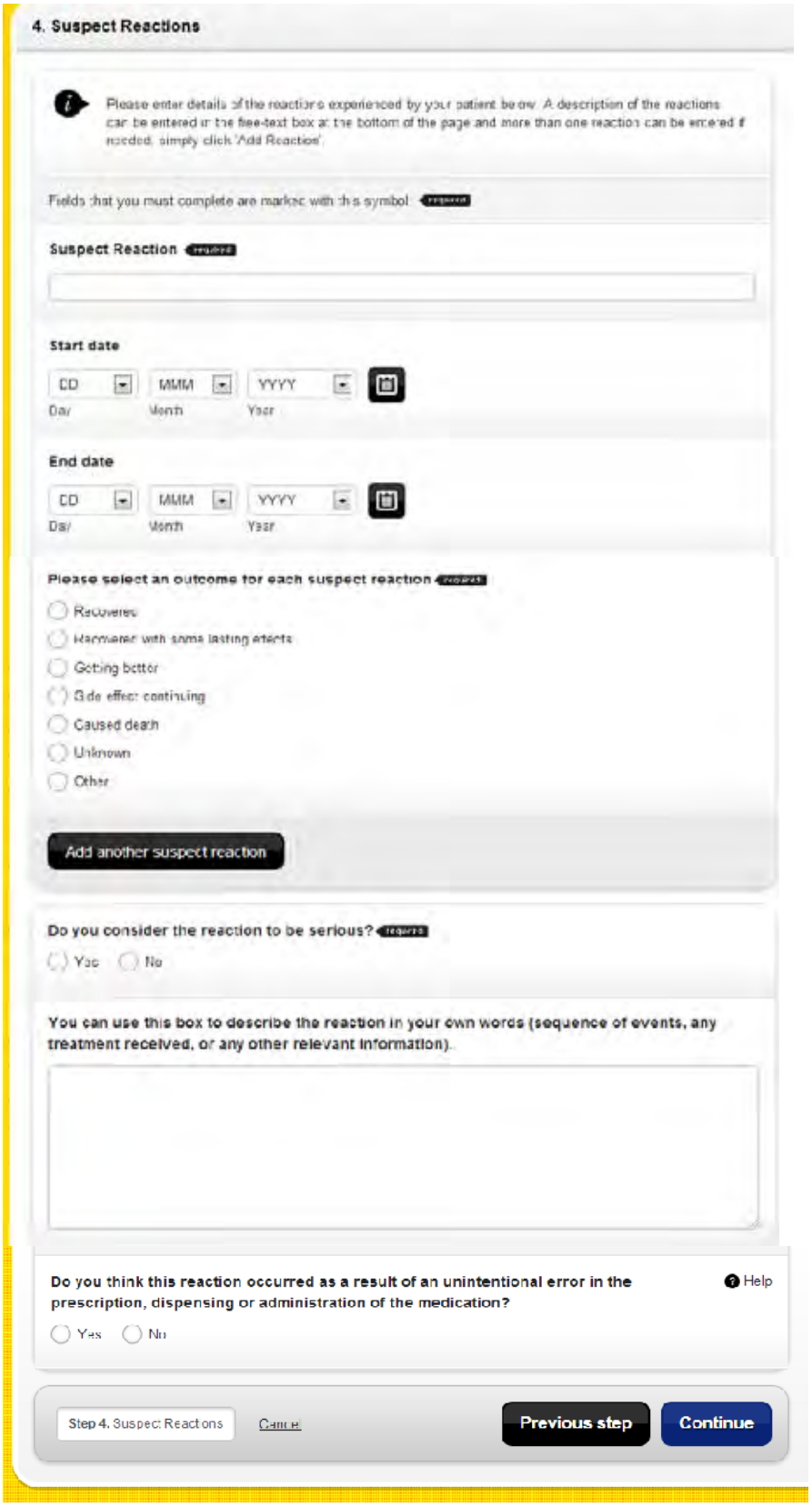
ANEXO E continuação

Formulário de Notificação - Inglaterra



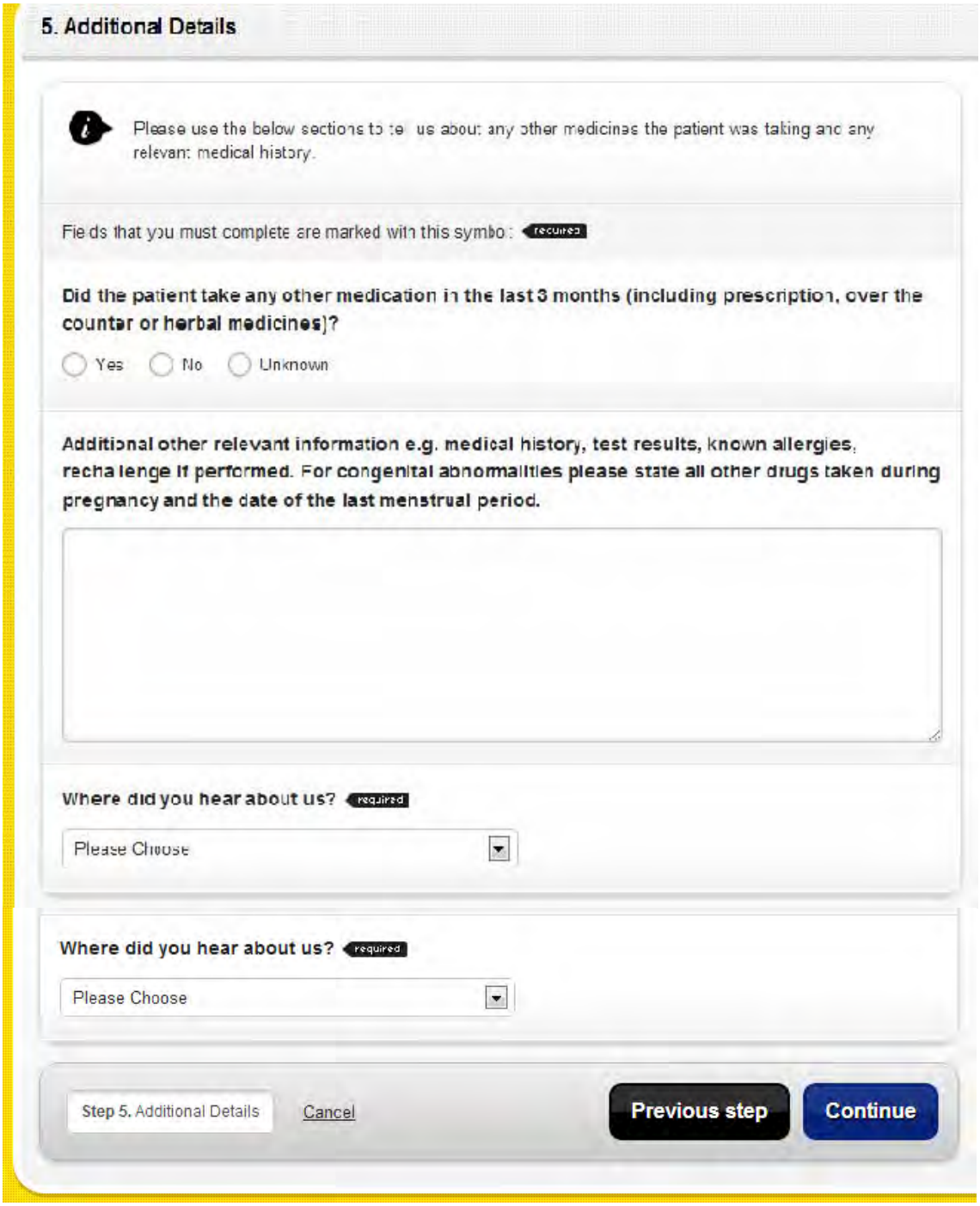
ANEXO E continuação

Formulário de Notificação - Inglaterra



ANEXO E continuação

Formulário de Notificação - Inglaterra



ANEXO F

Formulário de Notificação - Itália

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)

1. INIZIALI DEL PAZIENTE ☐☐	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE

6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* ** se il segnalatore è un medico*

7. GRAVITA' DELLA REAZIONE:

- ◊ GRAVE
  - ☐ DECESSO
  - ☐ OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED.
  - ☐ INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE
  - ☐ HA MESSO IN PERICOLO DI VITA
  - ☐ ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO
- ◊ NON GRAVE

8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: *riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti*

9. ESITO

- ◊ RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL __/__/__
- ◊ RISOLUZIONE CON POSTUMI
- ◊ MIGLIORAMENTO
- ◊ REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA
- ◊ DECESSO IL __/__/__
  - ☐ dovuto alla reazione avversa
  - ☐ il farmaco può avere contribuito
  - ☐ non dovuto al farmaco
  - ☐ causa sconosciuta
- ◊ NON DISPONIBILE

10. AZIONI INTRAPRESE: *specificare*

In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19

INFORMAZIONI SUL FARMACO

11. FARMACO(I) SOSPETTO (I) *nome della specialità medicinale**

A) _____ 12. LOTTO_____ 13. DOSAGGIO/DIE _____

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL_____

B) _____ 12. LOTTO_____ 13. DOSAGGIO/DIE _____

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL_____

C) _____ 12. LOTTO_____ 13. DOSAGGIO/DIE _____

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL_____

** Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione*

16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?	A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?	A: sì / no	B: sì / no	C: sì / no

20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:
A:
B:
C:

21. FARMACO(I) CONCOMITANTE (I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO

22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):

23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI *(se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)*

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE:

24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE		25. DATI DEL SEGNALATORE	
◊ MEDICO DI MEDICINA GENERALE	◊ PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME	
◊ MEDICO OSPEDALIERO	◊ FARMACISTA	INDIRIZZO	
◊ SPECIALISTA	◊ ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA DEL SEGNALATORE	
28. CODICE ASL		29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA	

Disponível em: http://www.agenziafarmaco.gov.it

ANEXO G

Formulário de Notificação de Reações Adversas a Fitoterápicos e Plantas Medicinais (PROPOSTA)

Se há suspeita que alguma reação adversa pode estar relacionada a um Fitoterápico ou a uma Planta Medicinal,por favor preencha este formulário.

Informações sobre o paciente

Iniciais do Paciente:_____ **Idade:** _____
Peso (se conhecido):_____ **Sexo:** Masculino [ ] Feminino [ ]

Informações sobre a Reação Adversa suspeita

Data da Reação Adversa: ___/___/_____
Duração da Reação adversa: [ ] Imediata [ ] Minutos [ ] Horas [ ] Dias
Descreva a reação adversa (sinais e sintomas):

[ ] Continuou com a medicação
[ ] Houve um tratamento específico: _____

Evolução da reação:
[ ] Ainda não recuperado [ ] Risco de Morte [ ] Anomalia Congênita [ ] Carcinogênico [ ] Desconhecida

Recuperação do paciente:
[ ] Ocorreu [ ] Ocorreu, mas com seqüela [ ] Não ocorreu

Retirada da Medicação:
[ ] Houve melhora [ ] Não houve melhora [ ] Desconhecido

Reexposição ao Fitoterápico ou a Planta Medicinal:
[ ] Recorrência da reação [ ] Sem Recorrência [ ] Reintrodução não efetuada [ ] Desconhecido

Identificação da Planta Medicinal Utilizada

Nome Popular *(Nome vulgar)*: _____
Nome Científico:_____
Parte utilizada da planta _____
Como a planta foi utilizada *(Posologia, descreva o modo de preparo, a freqüência e o tempo de uso).*

Descrição breve da planta:

Descrição complementar:
Escolha qual parte da planta irá descrever:
[ ] Folhas [ ] Caule/Casca [ ] Raiz/Casca [ ] Flor [ ] Fruto/Semente

Textura:
[ ] Lisa [ ] Aveludada [ ] Rugosa [ ] Com espinhos [ ] Áspera

Odor:
[ ] Agradável [ ] Desagradável [ ] Comum [ ] Ausente

Cor:

- ***Para folhas:***
  [ ] Verde intenso [ ] Verde claro [ ] Amarelado [ ] Marrom [ ]Outra
- ***Para Caule/Casca:***
  [ ] Verde intenso [ ] Verde claro [ ] Amarelado [ ]Outra

- ***Para Raiz/Casca:***

[ ] Verde claro [ ] Amarelado [ ] Tons de marrom ou castanho [ ] Outra

- ***Para Flor:***

[ ] Amarela [ ] Vermelha [ ] Roxa [ ] Laranja [ ] Bordô [ ] Azul [ ] Branca [ ] Rosa [ ] Outra

- ***Para Fruto/Semente***

[ ] Verde [ ] Amarelada [ ] Roxa [ ] Alaranjada [ ] Marrom [ ] Outra

Aparência:

[ ] Ótima [ ] Boa [ ] Ruim [ ] Embolorada

Observações:

Identificação do Fitoterápico Utilizado

Nome Comercial: _____

Princípio Ativo: _____

Posologia *(Concentração, via de administração, freqüência e tempo de uso)*

_____

_____

Forma Farmacêutica:

[ ] Comprimido [ ] Cápsula [ ] Pomada [ ] Tintura [ ] Geléia [ ] Óleo [ ] Solução [ ] In Natura [ ] Gel [ ] Creme [ ] Supositório

Laboratório ou Farmácia de Manipulação: _____

Número do lote:_____ **Número de Registro:** _____

Medicamentos Concomitantes e Histórico Clínico

Medicamento	Princípio Ativo	Posologia	Data

Outros dados relevantes *(outros diagnósticos, gravidez, alergias, etc)*

Os medicamentos foram suspensos? [ ] sim [ ] não

Data da última ingestão dos medicamentos: ___/___/_____

SIT (Suspeita de Inefetividade Terapêutica)

- Medicamentos utilizados concomitantemente (alopáticos ou fitoterápicos)

Medicamento	Posologia	Lote	Prazo de Validade

Início do Tratamento:____/____/_____

Término do Tratamento:____/____/_____

Inefetividade: Parcial [ ] Total [ ]

Dados do Notificador

Nome:_____

Categoria Profissional: [ ] Médico [ ] Enfermeiro [ ] Farmacêutico [ ] Dentista [ ] Outro _____

Número de inscrição no conselho:_____ **UF:** ___

E-mail:_____

Telefone: _____

ANEXO H

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como farmacovigilância todas as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos. Esse campo de atividade tem se expandido e recentemente incluiu as plantas medicinais como elemento de observação e estudo[1].

O uso da chamada medicina tradicional e das plantas medicinais, em países em desenvolvimento, tem sido amplamente considerado como base para a manutenção da saúde. Entretanto, a concepção equivocada de que o "natural" significa "seguro", traz consigo problemas relacionados à automedicação, ao uso indiscriminado e a interações entre fitoterápicos e medicamentos alopáticos.

Além disso, a possibilidade de contaminação ou adulteração dos produtos oriundos de plantas medicinais é muito grande, o que é mais um gerador de reações adversas.

Estima-se que reações adversas a medicamentos (RAM's) estão entre a 4ª e a 6ª maiores causas de mortalidade nos EUA e que o percentual de internações hospitalares devido às reações adversas a medicamentos alopáticos em alguns países é em torno ou acima de 10%. Alguns países gastam de 15 a 20% do orçamento de seus hospitais para lidar com as complicações decorrentes do uso de medicamentos[2].

Ainda não existem dados precisos sobre RAM´s de medicamentos fitoterápicos, tanto quanto dos efeitos econômicos causados por estas. A importância da notificação e da compilação das informações é um fator essencial para a promoção da saúde, ou seja, indispensável tanto para a segurança dos pacientes quanto para o sucesso da implementação dos fitoterápicos no Sistema Único de Saúde.

Considerando que as plantas medicinais são importantes instrumentos da Assistência Farmacêutica e sabendo-se que 80% da população mundial dependem das práticas tradicionais, no que se refere à atenção primária a saúde, nota-se a relevância do estudo da farmacovigilância de plantas medicinais. Atualmente, estima-se que 40% dos medicamentos disponíveis na terapêutica moderna foram desenvolvidos direta ou indiretamente de fontes naturais, sendo 25% de plantas. Outro dado interessante, é que 50% dos medicamentos da RENAME (Relação de Medicamentos Essenciais) são de origem vegetal[3].

Segundo a OMS[4], para garantir a segurança na utilização de medicamentos à base de plantas, quatro ações complementares são importantes:

- Identificação clara da natureza dos eventos adversos;
- Gerenciamento dos riscos;
- Instituição de medidas para prevenir as reações adversas;
- Boa comunicação sobre os riscos e benefícios da utilização de plantas medicinais.

Estas ações requerem um aumento na capacidade de aprender com as reações adversas através de melhores

sistemas de notificação, investigação técnica das reações de forma competente e compartilhamento das informações[5].

O que é Fitovigilância?

Entende-se por fitovigilância todas as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com plantas medicinais ou fitoterápicos, bem como suas interações com alimentos e medicamentos alopáticos.

A fitovigilância é a aplicação da farmacovigilância no setor de plantas medicinais e fitoterápicos. Portanto, questões como desvios de qualidade, erros de administração, uso de plantas para indicações não aprovadas, notificação de intoxicações agudas e crônicas, avaliação de mortalidade, abuso e interações, são o alvo de estudo da fitovigilância.

Conceitos

Este guia é desenvolvido de acordo com algumas definições e conceitos e por isso se faz necessário um esclarecimento de certos termos empregados rotineiramente nos setores de saúde. Alguns conceitos aqui apresentados estão normatizados em regulamentações da diretoria colegiada da ANVISA (RDC's)[6] e outros são encontrados e acreditados na comunidade científica.

É importante salientar que existe divergência em relação a alguns tópicos dessa área e, portanto, a leitura das fontes citadas é de grande importância.

- Droga Vegetal: Planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

- Fitoterápico: é um medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Sua eficácia e segurança são validadas através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações técnicas-científicas em publicações ou ensaios clínicos fase III. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.

- Planta Medicinal: planta ou material derivado, in natura ou processado, com fins terapêuticos ou outros benefícios para a saúde humana[7].

No Brasil de acordo com Matos[8], são produzidos cinco diferentes tipos de fitoterápicos:

1. Fitoterápicos legalmente registrados, produzidos industrialmente, com informações sobre sua eficácia, segurança, controle de qualidade, e com monografia completa. Ex. Atroveram, medicamento feito à base de *Atropa beladona* L.

2. Fitoterápicos legalmente registrados, produzidos industrialmente, cuja monografia inexiste ou não apresenta dados suficientes. Ex. Preparados de jurubeba (*Solanum paniculatum* L.)

3. Fitoterápicos não registrados, produzidos artesanalmente com orientação farmacêutica, cujos dados para preparação da respectiva monografia existem. Ex. *Mikania glomerata* Baker (guaco).

4. Fitoterápicos não registrados oficialmente, mas produzidos com orientação farmacêutica, cujos dados para preparação da respectiva monografia inexistem. Ex. Xaropes, tinturas e pomadas preparados por diversas entidades assistenciais que utilizam plantas medicinais de forma empírica.

5. Fitoterápicos não registrados, produzidos sem orientação farmacêutica, de modo desorganizado, cujos dados para preparação das respectivas monografias inexistem. Ex. *Garrafas e ervas comercializadas por raizeiros*.

- Reação adversa a medicamento (RAM) é “uma resposta a um medicamento que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos”.

- Raiz: eixo do vegetal desprovido de folhas e suas modificações, geralmente aclorofilada adaptada às funções de fixação e de absorção e acúmulo de substâncias de reserva. As raízes podem ser terrestres, aéreas e aquáticas.

- Caule: órgão vegetal portador de folhas e de suas possíveis modificações inclusive estruturas reprodutivas, estabelecendo ligação entre estas partes e as raízes. Os caules podem ser aéreos, rastejantes e subterrâneos, sendo estes divididos em rizomas, tubérculos e bulbos.

- Folha: apêndice laminar do caule. Geralmente clorofiladas e apresentam crescimento limitado.

- Flor: aparelho reprodutor dos vegetais superiores.

- Fruto: ovário fecundado e desenvolvido, acompanhado ou não de outras partes florais.

Como as plantas medicinais são utilizadas?[9,10]

A forma de utilização de uma planta medicinal está diretamente relacionada com eficácia do tratamento e também com os possíveis problemas decorrentes. Em muitos casos, a preparação incorreta da planta medicinal para o uso terapêutico, promove a extração de princípios ativos tóxicos, ou ainda inativa aqueles que possuem atividade

farmacológica. Neste capítulo, você encontra uma breve explicação sobre as formas mais tradicionais de utilização das plantas medicinais.

Cataplasma: é uma forma de utilização na qual ervas frescas são amassadas e aplicadas diretamente sobre o local desejado envoltos por uma gaze. Outra forma é a redução da planta a pó, o qual é misturado com água e aplicado da mesma forma que o anterior. Existe ainda a possibilidade da utilização de farinhas (mandioca ou fubá) com água quente, em conjunto com a planta fresca ou triturada.

Compressa: é uma forma de utilização cujo mecanismo de ação é semelhante às formas farmacêuticas semi-sólidas de uso tópico (pomadas, cremes e emulsões) onde os princípios ativos se difundem pelas camadas da pele. Normalmente, utiliza-se um tecido o qual é mergulhado em uma solução ou extrato da planta medicinal.

Decocto: esta forma de utilização é normalmente utilizada para plantas não aromáticas cujos princípios ativos não são sensíveis ao calor. As drogas vegetais comumente utilizadas são cascas, sementes, raízes e outras partes dos vegetais que apresentam maior resistência. A forma correta de preparação consiste em se colocar a droga vegetal junto com água, em um recipiente fechado e deixar ferver. Em seguida, filtra-se e ainda pode-se espremer a droga vegetal em um pano ou coador.

Inalado: este tipo de preparação é utilizada normalmente no tratamento de doenças respiratórias. A planta medicinal é colocada em um recipiente com água fervente e aspira-se de forma constante o vapor produzido.

Infuso: é a forma mais tradicional de utilização de plantas medicinais. Esta preparação é utilizada para todas as drogas vegetais ricas em componentes voláteis e princípios ativos que são passíveis de extração pela combinação de água e calor. A infusão é obtida fervendo-se a água e despejando-se sobre a planta medicinal, que pode estar rasurada (picada) ou mesmo na sua integralidade. Deve-se deixar em o recipiente tampado por até 10 minutos e consumir este preparado no mesmo dia.

Macerado: freqüentemente preparado com álcool etílico utilizando-se do processo de maceração, que é executado a frio durante um período médio de repouso (12 dias). A maceração consiste em colocar a planta medicinal íntegra ou rasurada (picada) em um recipiente em contato com líquido (álcool, óleo, água, ou qualquer líquido extrator) por um tempo longo. Após este período, o líquido é filtrado e podendo haver uma diluição com o líquido usado na extração.

Óleos: esta forma de utilização tem como fundamento a extração de princípios ativos lipofílicos, ou seja, que possuem afinidade pela gordura. Podem ser utilizados os óleos de oliva, girassol ou milho. O processo consiste em colocar a planta medicinal em um frasco transparente junto preenchido com o óleo. Este frasco deve permanecer fechado sob incidência do sol por duas a três semanas, e deve ser agitado diariamente.

Pomada: podem ser elaboradas utilizando-se uma base semi-sólida (vaselina sólida, lanolina, gorduras diversas, dentre outras) na qual são incorporados tinturas, infusos concentrados, extratos, sumos, óleos, etc.

Pós: para este tipo de utilização a planta deve ser seca adequadamente, permitindo que seja triturada e em seguida peneirada. O pó proveniente desse processo pode ser misturado ao mel, leite, ou ser utilizado em infusões, decocções ou ainda espalhado no local de feridas. Pode-se ainda misturar-se a bases oleosas como óleos e vaselina.

Purê: comumente utilizada para máscaras de beleza, para tratamento de cabelos e da pele. Obtido através do cozimento a vapor da planta medicinal, seguida de pressão para obter-se uma consistência pastosa.

Tintura: preparada numa proporção 10:1 (uma parte da droga vegetal para nove partes de álcool etílico) utilizando-se do processo de maceração (executado a frio durante um período médio de repouso de 12 dias), ou de percolação (passagem do álcool etílico através da droga vegetal).

Ungüento: esta forma é preparada misturando-se o sumo da planta medicinal ou uma infusão mais concentrada com gordura animal, de coco ou vaselina líquida.

Xarope: este tipo de formulação normalmente é utilizado para a terapêutica de tosses, problemas na garganta e bronquite. A preparação consiste fazer uma calda de açúcar, cerca de 85 g de açúcar para cada 100 ml de solução, e acrescentar plantas medicinais frescas, bem como extratos aquosos ou alcoólicos.

O que é “natural” pode fazer mal?

Há muito tempo é de conhecimento que a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos pode promover o aparecimento de reações adversas. Entretanto, devido há concepção de que o fator “natural” é sinônimo de seguro, muitas pessoas fazem uso dessas terapias sem realmente ter consciência dos riscos inerentes.

Se observarmos globalmente a fitoterapia, nos deparamos com diferentes formas de tratamento desse tema no campo cultural, científico e legal. No campo cultural, nota-se que em países como China, Índia, Brasil e Alemanha, o uso de plantas como terapia medicamentosa é muito tradicional e está impregnada nessas culturas.

No campo científico, encontramos muita disparidade quanto ao tratamento dessa terapia. Enquanto nos Estados Unidos profissionais da saúde não recebem formação nessa área e possuem um certo preconceito, na Alemanha essa terapia é parte dos currículos escolares.

O registro e regras de comercialização desses produtos são diferentes para cada país. Nos Estados Unidos, os fitoterápicos e as plantas medicinais são considerados suplementos alimentares e estão sujeitos as regras desse setor. Isso leva a automedicação e falta de orientação para os usuários. Os países pertencentes a Comunidade Européia

possuem uma legislação muito mais rígida e muito bem estruturada. Basicamente, toda a Europa segue as diretrizes da Comissão E da Alemanha, a qual trata os fitoterápicos com o mesmo rigor que os medicamentos sintéticos.

O Brasil possui uma legislação baseada nas diretrizes da OMS, mas ainda não possui mecanismos de fiscalização em relação à qualidade da planta medicinal, desde o seu cultivo até a venda propriamente dita.

Atualmente, menos de setenta países regulam os medicamentos fitoterápicos, e poucos países têm sistemas organizados para a regulação de profissionais tradicionais da saúde. Essas disparidades na regulação entre países têm graves implicações para o acesso internacional e distribuição de tais produtos. Em um país, por exemplo, um produto fitoterápico só pode ser obtido sob prescrição e em farmácia autorizada, enquanto que, num outro país, pode ser obtido em loja de alimentos naturais, ou até mesmo, como já se tornou comum, pelo correio ou pela Internet.

Muitos medicamentos tradicionais são fabricados para uso global e vão além do cenário cultural e tradicional para o qual foram originalmente destinados. A automedicação agrava os riscos aos pacientes. Quando medicamentos tradicionais e fitoterápicos são usados juntamente com outros medicamentos, há o potencial para graves interações adversas entre medicamentos[11].

Por todas essas razões, a inclusão de medicamentos fitoterápicos e tradicionais em programas nacionais de farmacovigilância tornou-se importante e inevitável. Os profissionais da saúde, até mesmo os profissionais tradicionais, reguladores e fabricantes, e o público, compartilham a responsabilidade pelo uso seguro e informado de tais produtos.

Classificação dos efeitos adversos de plantas medicinais[12]

Podemos classificar os efeitos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos como intrínsecos e extrínsecos. Os efeitos intrínsecos são aqueles relacionados à própria planta e de característica farmacêutica. Estes efeitos são ainda divididos em duas classes:

Reações Tipo A: reações relacionadas à toxicidade previsível, superdosagem e interações com outros medicamentos.

Reações Tipo B: reações idiossincráticas, ou seja, uma hipersensibilidade inata e constitucional que apresentam certos indivíduos que reagem de maneira diferente das pessoas consideradas normais à ação ou influência de agentes exteriores ou medicamentosos. Pode-se citar como exemplo, alergias e anafilaxias.

Os efeitos extrínsecos estão relacionados com falhas nas boas práticas de manipulação e produção. Fatores como falha na identificação, falta de padronização, contaminação, adulteração, preparação ou dosagem incorreta e rotulagem e ou avisos incorretos, são os principais geradores de reações adversas extrínsecas.

A identificação botânica correta é importante quando se deseja evitar reações adversas. Um dos grandes problemas para o rastreamento dessas reações associadas às plantas medicinais são as diferentes nomenclaturas aplicadas a uma mesma espécie ou ainda um nome vulgar que em diferentes países está relacionado a diversas espécies diferentes. A identificação incorreta seja na colheita ou na compra do material vegetal pelos grandes fabricantes, poderá resultar em muitos problemas de saúde para a população que consumir este material.

Um dos pontos mais difíceis quando se trata do uso de plantas medicinais e fitoterápicos é a padronização. Diferenças de cultivo, solo, época de colheita, processos de secagem e estabilização, entre outros, afetam diretamente na concentração de princípios ativos e conseqüentemente na eficácia e segurança desses produtos. Esta variação na concentração de princípios ativos leva a possíveis quadros de intoxicação e também ineficácia de tratamentos.

A contaminação de plantas medicinais é relatada em muitos trabalhos científicos. Processos incorretos de armazenagem e manipulação são grandes geradores de contaminação. Esta contaminação pode ser de origem microbiológica, metais pesados, elementos radioativos, toxinas, como aflatoxina e resíduos de pesticidas. Os contaminantes citados são de alto risco a saúde e podem ser em alguns casos os fatores de ocorrência de reações adversas.

Outro fator importante no aparecimento de reações adversas é a substituição inapropriada de planta medicinal conhecida por outra ainda pouca estudada no tratamento de determinada doença.

A adulteração é o fator mais grave na geração de reações adversas. Na literatura científica encontramos diversos estudos que mostram que adulteração é feita através da mistura de drogas vegetais da mesma planta, da mistura de várias espécies semelhantes e também pela adição de medicamentos alopáticos. Neste último exemplo, podemos citar a presença de anfetaminas, antidepressivos, ansiolíticos entre outros.

Como devo preencher o formulário?

O Formulário de Notificação de Reações Adversas a Fitoterápicos e Plantas Medicinais deve ser preenchido com muita clareza e objetividade. Todas as informações contidas no formulário serão avaliadas e uma resposta será emitida ao notificante, relatando os motivos da reação adversa e sua relação com a planta em questão.

O preenchimento deverá ser efetuado somente se houver uma suspeita que alguma reação adversa pode estar relacionada a um Fitoterápico ou a uma Planta Medicinal.

O formulário é divido em 7 (sete) setores igualmente importantes:

A. Informações sobre o paciente
B. Informações sobre a reação adversa suspeita
C. Identificação da Planta Medicinal utilizada
D. Identificação do Fitoterápico utilizado
E. Medicamentos Concomitantes e Histórico Clínico
F. Suspeita de Inefetividade Terapêutica
G. Dados do Notificador

A. <u>Informações sobre o paciente:</u>

As informações básicas do paciente, como idade, peso e sexo, são importantes devido às diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas encontradas em cada grupo em especial. O conhecimento dessas informações permite o entendimento da prescrição e a individualização do paciente.

B. <u>Informações sobre a reação adversa suspeita</u>

Neste setor, o preenchimento dos campos fornecerá as informações sobre quando aconteceu a reação adversa, por quanto tempo durou, quais foram os sinais e sintomas, sua evolução, como ocorreu a recuperação do paciente e informações sobre retirada da medicação e reexposição.

Os campos de preenchimento são:

- **Data da Reação:** data em que ocorreu a reação adversa.
- **Duração da Reação:** assinale por quanto tempo os sinais e sintomas da reação adversa se manifestaram no paciente. Imediata – a reação ocorreu de forma rápida, em questão de menos de 2 minutos. Minutos – a reação permaneceu por mais de 2 minutos e até menos de 1 hora. Horas – a reação permaneceu por mais de uma hora e até menos de 24 h. Dias – a reação permaneceu por mais de um dia.
- **Descrição da reação adversa:** descreva sucintamente os sinais e sintomas da reação adversa.
- **Necessitou de internação:** assinale este campo nos casos em que a reação adversa levou o paciente a ser hospitalizado.
- **Alterou-se a posologia:** assinale este campo se houve alteração no modo, na freqüência ou no tempo de utilização da planta ou fitoterápico.
- **Continuou com a medicação:** assinale este item se o paciente mesmo após a reação adversa continuou fazendo uso da planta ou fitoterápico.
- **Houve um tratamento específico:** assinale e cite um tratamento específico caso o paciente o tenha recebido.
- **Evolução da doença:** nesse item o objetivo é avaliar o risco potencial da planta ou fitoterápico de acordo com a evolução da doença.

- **Recuperação do paciente:** nesse item o objetivo é avaliar se o paciente obteve um restabelecimento de sua saúde, ou se a reação adversa deixou alguma seqüela.
- **Retirada da medicação:** este item objetiva avaliar se a retirada da planta ou do fitoterápico cessou a reação adversa.
- **Reexposição ao Fitoterápico ou a Planta Medicinal:** este item objetiva avaliar a capacidade da planta ou fitoterápico em promover o aparecimento da reação adversa.

C. <u>Identificação da Planta Medicinal utilizada</u>

Um dos pontos mais importantes da para a notificação é a identificação da planta utilizada. Neste setor você deverá inserir informações como o nome popular a características físicas da planta.

- **Nome Popular ou Vulgar:** neste item insira o nome pelo qual a planta é conhecida na região em que ocorreu a reação adversa.
- **Nome Científico:** o nome científico de uma planta é binomial, ou seja, composto por dois termos em latim, que juntos correspondem ao nome da espécie. O primeiro termo corresponde ao gênero e o segundo a um complemento denominado epípeto. Ao final do nome científico pode aparecer uma abreviatura, a qual representa o nome do classificador que descreveu a planta pela primeira vez, ou promoveu qualquer mudança em sua classificação taxonômica.
- **Parte utilizada da planta:** neste item indique a parte utilizada (caules, raízes, folhas, sementes, flores ou frutos, bem como seus componentes, cascas, bagaços, dentre outros).
- **Como a planta foi utilizada:** descreva quantas vezes ao dia a planta foi utilizada, por quanto tempo durou o tratamento e qual foi o modo de preparo dessa planta. Por exemplo: *Preparou-se um chá que foi utilizado 2 vezes ao dia durante uma semana. O chá foi preparado com folhas verdes recém colhidas, despejando-se água fervente sobre elas em recipiente de vidro, o qual foi tampado, aguardando-se por 5 minutos.*
- **Descrição breve da planta:** descreva a aparência da planta, suas principais características como tamanho, tipo (arbusto, erva, árvore, touceira) presença de flores e frutos (importante descrever cada órgão em separado observando-se a coloração e a textura), folhas compridas ou largas e a presença de espinhos em qualquer parte.
- **Descrição complementar:** o objetivo desse item é obter informações mais detalhadas da planta em questão para poder estabelecer uma identificação mais precisa. Portanto você deve descrever com mais detalhes a parte da planta que foi utilizada.
    - **Textura:** neste item você possui 5 opções para escolher. Escolha a opção que mais se assemelha com a parte da planta que foi utilizada.
    - **Odor:** neste item você deve observar se parte da planta utilizada apresenta algum odor. Avalie se o odor é agradável, desagradável, comum, ou seja, um odor normal, ou não apresenta odor.
    - **Cor:** neste item cada droga vegetal apresenta opções distintas. Escolha aquela que mais se assemelha com a droga vegetal utilizada. Em anexo você encontra uma carta de cores para ajudá-lo na identificação.
    - **Aparência:** neste item avalie se a droga vegetal apresenta um estado ótimo, bom, ruim ou ainda se apresenta presença de fungos (bolores).

- **Observações:** este espaço é reservado para você acrescentar qualquer informação que julgue relevante e que não tenha sido contemplada nos itens anteriores.

D. <u>Identificação do fitoterápico utilizado</u>

- **Nome Comercial**: preencha este campo com o nome pelo qual o fitoterápico é comercializado.
- **Princípio ativo:** corresponde ao nome da planta que constitui o fitoterápico.
- **Posologia:** indique a concentração, a via de administração, ou seja, como o medicamento deve ser tomado, quantas vezes ao dia e por quanto tempo deve ser tomado.
- **Forma Farmacêutica:** escolha qual é a apresentação do fitoterápico.
- **Laboratório ou Farmácia de Manipulação:** indique o nome do fabricante do medicamento.
- **Número do lote:** indique o número do lote que estão presentes nas embalagens de produtos.
- **Número de registro do produto:** descrever o numero de 13 digitos presente da embalagem do produto.

E. <u>Medicamentos Concomitantes e Histórico Clínico</u>

Esta seção é destinada a obtenção de informações adicionais do paciente que podem colaborar ou mesmo causar a reação adversa.

- **Medicamento:** insira o nome comercial do medicamento. No caso de medicamento genérico coloque no nome do princípio ativo.
- **Princípio ativo:** insira o nome do princípio ativo do medicamento.
- **Posologia:** indique o modo de uso, a freqüência e tempo de tratamento. Ex: oral, 2x ao dia, por 7 dias.
- **Data:** insira a data do início do tratamento.
- **Outros dados relevantes:** este espaço é destinado para a inserção de informações clínicas relevantes. Se o/a paciente apresentar doenças crônicas, problemas hepáticos ou renais, alergias, ou ainda estar grávida, relate estas informações neste espaço.
- **Os medicamentos foram suspensos?:** informe se os medicamentos foram suspensos após a reação adversa, ou se o paciente continua ainda tomando os mesmos.
- Data da última ingestão dos medicamentos: insira a data da última ingestão dos medicamentos.

F. <u>Suspeita de Inefetividade Terapêutica</u>

Esta seção é destinada a obtenção de informações adicionais do paciente que podem estar relacionadas à inefetividade terapêutica da medicação utilizada.

- **Medicamento:** insira o nome comercial do medicamento. No caso de medicamento genérico coloque no nome do princípio ativo.

- **Posologia:** indique o modo de uso, a freqüência e tempo de tratamento. Ex: oral, 2x ao dia, por 7 dias.
- **Lote:** indique o número do lote que estão presentes nas embalagens de produtos.
- **Prazo de Validade:** insira o prazo de validade do medicamento.
- **Início Tratamento:** insira a data do início do tratamento.
- **Término Tratamento:** insira a data do término do tratamento.
- **Inefetividade:** neste item você tem duas opções para avaliar a efetividade ou não do medicamento utilizado. Escolha aquele que está mais relacionado com a situação avaliada.

G. <u>Dados do notificador</u>

Este espaço é destinado à identificação do notificador. Preencha os campos com o seu nome, número de inscrição em seu conselho, e-mail e telefone de contato. Após o recebimento de sua notificação, um grupo de pessoas habilitadas irá fazer uma análise e retornará uma resposta com orientações sobre o caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. The Importance of Pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. The Uppsala Monitoring Centre, 2002, p.8.**
2. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Segurança dos medicamentos**: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: OPAS/OMS, 2004, p.4.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006. p.9-10.
4. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Research Guidelines For Evaluating The Safety Of Herbal Medicines.** Regional Office for the Western Pacific. Manila. 1993. 84 p.
5. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems**. Genova, 2004. p.3.

6. BRASIL, RDC n. 48, 16 mar 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União; Poder Executivo**, de 18 de março, 2004.

7. BRASIL, RDC n.10, 09 de março 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. **Diário Oficial República Federativa do Brasil**, DF, 2010.

8. MATOS, F.J.A. As plantas medicinais: passado, presente e futuro. Disponível em <http://www.plmed.jex.com.br/ontem/plantas+medicinais+passado+presente+e+futuro >. Acesso em Março/2011.

9. FERRO, D. Preparações Farmacêuticas em Fitoterapia: métodos extrativos e formas de uso farmacêutico. In: FERRO, D. **Fitoterapia: conceitos clínicos.** São Paulo. Ed. Atheneu, 2008. P. 131-141.

10. FERRO, D. Plantas como fonte de matéria-prima para produção de fitoterápicos. In: FERRO, D. **Fitoterapia: conceitos clínicos.** São Paulo. Ed. Atheneu, 2008. P. 51-64.

11. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança de medicamentos. OPAS. 2005. P. 21-22

12. DREW, A. K.; MYERS, S. P. Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions. **Medical Journal of Australia**, v. 116, p. 538-541, 1997.

Anexo I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____, RG _____, Estado Civil _____, Idade _____ anos, residente na _____ n _____, Bairro _____, Cidade _____, Telefone _____.

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

1. O trabalho tem por finalidade avaliar a confiabilidade e a reprodutividade do formulário proposto para notificação de possíveis reações adversas as plantas medicinais e fitoterápicos;

2. Ao participar desse trabalho, preencherei um formulário impresso com o mesmo caso clínico apresentado, num intervalo de uma semana;

3. A minha participação como voluntário poderá ter a duração aproximadamente trinta minutos;

4. Que não corro nenhum risco ao participar dessa pesquisa e as informações relatadas não serão divulgadas com a identificação do meu nome;

5. Eu não corro nenhum risco ao participar dessas pesquisa;

6. Os procedimentos aos quais serei submetido não provocação danos físicos ou financeiros e por isso não haverá a necessidade de ser indenizado por parte da equipe responsável por esse trabalho ou da Instituição (FCF/UNESP);

7. Meu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a minha privacidade e se desejar, deverei ser informado sobre os resultados dessa pesquisa;

8. Poderei me recusar a participar ou mesmo retirar meu consentimento a qualquer momento da realização dessa pesquisa, sem nenhum prejuízo ou penalização;

9. Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos poderei entrar em contato com a equipe científica pelo telefone (Profa. Patrícia 16- 33016977 ou celular 11-95450786). Para notificação de qualquer situação, relacionada com a ética, que não puder ser resolvida pelos pesquisadores, deverei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP, pelo telefone (16) 3301-6897.

DIANTE DOS ESCLARECIMENTOS PRESTADOS, CONCORDO EM PARTICPAR COMO VOLUNTÁRIO (A) DO ESTUDO “Proposta de um formulário de notificação de reação adversa às plantas medicinais e fitoterápicos”

Araraquara _____ de _____ de _____

_____ _____

Assinatura do Voluntário Assinatura do Pesquisador

ANEXO J


Verde intenso
Verde claro
Amarelado
Verde intenso
Marrom
Tons de marrom e castanho
Tons de Amarelo
Tons de Vermelho
Tons de Azul
Tons de Laranja
Tons de Rosa
Tons de Bordô
Tons de Roxo

ANEXO K

Caso Clínico 1

"M.A.S, 45 anos, 1,70 m, 75 kg, casada, residente em Araraquara, relatou a utilização de folhas de eucalipto para tratar uma congestão nasal. Segundo M.A.S., as folhas foram coletadas em uma área de mata próxima a sua residência, e, em seguida, colocadas em uma bacia plástica. Ao sentir-se incomodada com a congestão, retirava um "punhado" de folhas da bacia e as colocava dentro de uma panela, na qual despejava água fervente. Em seguida, debruçava-se sobre a panela e respirava o vapor produzido até sentir-se melhor.

Após três semanas de tratamento com essa planta a paciente relatou que começou a sentir dores abdominais, diarréia e a apresentar momentos de delírio. A paciente ainda notou que as pontas de seus dedos ficaram arroxeadas, o que pode ser confirmado no exame clínico realizado pelo médico. Ao procurar apoio médico, a paciente levou a planta utilizada (ver amostra) e recebeu a orientação de parar com o uso da mesma. A paciente relatou ainda que faz uso dos medicamentos: AAS 500mg em comprimidos, 1 vez ao dia, captopril 25 mg em comprimidos, 3 vezes ao dia. Após alguns dias da interrupção do uso da planta a paciente obteve total recuperação"

ANEXO L

Caso Clínico 2

"P.C.F., 50 anos, 1,67m, 55 kg, solteira, residente em Araraquara, relatou ser muito estressada e ter dificuldade em dormir. Para isso, sua vizinha recomendou que ela utilizasse Kava-Kava como forma de ficar mais tranqüila e dormir melhor. A paciente utilizou folhas e raízes da planta, obtida em ervanaria, e por muitos meses ingeriu o chá das folhas ou cozinhava a raiz com leite de coco para beber antes de dormir.

Após três meses, percebeu erupções na pele, seus olhos ficaram vermelhos e sua pele e unhas amareladas. Logo, procurou um médico. A paciente tem histórico de hepatite já tratada e faz uso de grande quantidade de bebidas alcoólicas aos finais de semana sendo que, no dia seguinte, para melhorar a ressaca, utiliza-se de 750mg de paracetamol. Após 10 dias da interrupção do uso da planta, a paciente obteve total recuperação."

ANEXO M

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

unesp UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" Câmpus de Araraquara

Protocolo CEP/FCF/CAr nº 08/2009
Interessado: Profa. Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni
Projeto: Proposta de um formulário de notificação de reação adversa às plantas medicinais e fitoterápicos

Parecer nº 28/2009 – Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto "Proposta de um formulário de notificação de reação adversa às plantas medicinais e fitoterápicos", encontra-se adequado em conformidade com as orientações constantes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Por essa razão, o Comitê de Ética em Pesquisa desta Faculdade, considerou o referido projeto estruturado dentro de padrões éticos manifestando-se FAVORAVELMENTE à sua execução.

Araraquara, 03 de julho de 2009

Profª. Drª. AURELUCE DEMONTE
Coordenadora do CEP

ANEXO N

Tabelas Kappa

Parte: Reações Adversas

Campo: Data da Reação Adversa

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	15,79	0	15,79
	NÃO	8,77	75,44	84,21
	TOTAL	24,56	75,44	100

Kappa= 0,73 Desvio Padrão= 0,0868 IC= 0,5608-0,901

Campo: Duração da Reação Adversa

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	89,47	0	89,47
	NÃO	1,75	8,77	10,53
	TOTAL	91,23	8,77	100

Kappa= 0,9 Desvio Padrão= 0,0748 IC= 0,7531-1

Campo: Sinais e Sintomas

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	92,98	00	92,98
	NÃO	3,51	3,51	7,02
	TOTAL	96,49	3,51	100

Kappa= 0,65 Desvio Padrão= 0,1834 IC= 0,2909-1

Campo: Procedimento

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	50,88	0	50,88
	NÃO	3,51	45,61	49,12
	TOTAL	54,39	45,61	100

Kappa= 0,93 Desvio Padrão= 0,0369 IC= 0,8574-1

Campo: Evolução

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	52,63	00	52,63
	NÃO	7,02	40,35	47,37
	TOTAL	59,65	40,35	100

Kappa= 0,86 Desvio Padrão= 0,0516 IC= 0,757-0,9594

Campo: Recuperação

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	98,25	0	98,25
	NÃO	1,75	0	1,74
	TOTAL	100	0	100

Kappa= zero Desvio Padrão= 0,7493 IC= 0-1

Campo: Retirada da Medicação

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	92,98	3,51	96,49
	NÃO	0	3,51	3,51
	TOTAL	92,98	7,02	100

Kappa= 0,65 Desvio Padrão= 0,1834 IC= 0,2909-1

Campo: Reexposição à Planta Medicinal ou Fitoterápico

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	42,11	00	42,11
	NÃO	10,52	47,37	57,89
	TOTAL	52,63	47,37	100

Kappa= 0,79 Desvio Padrão= 0,0609 IC= 0,672-0,9106

Parte: Planta Medicinal

Campo: Nome Popular

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	89,47	0	89,47
	NÃO	10,53	0	10,53
	TOTAL	100	0	100

Kappa= zero Desvio Padrão= 0,2915 IC= 0-0,5713

Campo: Nome Científico

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	38,60	0	38,60
	NÃO	12,28	49,12	61,40
	TOTAL	50,88	49,12	100

Kappa=0,75 Desvio Padrão= 0,0654 IC= 0,6273-0,8835

Campo: Parte da Planta utilizada

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	94,74	1,75	96,49
	NÃO	0	3,51	3,51
	TOTAL	94,74	5,26	100

Kappa= 0,8 Desvio Padrão= 0,156 IC= 0,4858-1

Campo: Como a planta foi utilizada

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	36,84	0	36,84
	NÃO	26,32	36,84	63,16
	TOTAL	63,16	36,84	100

Kappa= 0,5 Desvio Padrão= 0,0824 IC= 0,3463-0,6691

Campo: Descrição da Planta

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	31,58	0	31,58
	NÃO	26,32	42,1	68,42
	TOTAL	57,89	42,1	100

Kappa= 0,50 Desvio Padrão= 0,0832 IC= 0,3395-0,6657

Campo: Parte a Descrever da planta

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	94,74	0	94,74
	NÃO	0	5,26	5,26
	TOTAL	94,74	5,26	100

Kappa= 1 Desvio Padrão= zero IC= 1

Campo: Textura

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	47,37	15,79	63,16
	NÃO	0	36,84	36,84
	TOTAL	47,37	52,63	100

Kappa= 0,7 Desvio Padrão= 0,07 IC= 0,5475-0,8295

Campo: Odor

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	73,68	17,55	91,23
	NÃO	0	8,77	8,77
	TOTAL	73,68	26,32	100

Kappa= 0,42 Desvio Padrão= 0,12 IC= 0,1794-0,6688

Campo: Aparência da planta

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	73,68	0	73,68
	NÃO	21,06	5,26	26,32
	TOTAL	94,74	5,26	100

Kappa= 0,27 Desvio Padrão= 0,14 IC= 0-0,5464

Campo: Cor

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	54,39	22,8	77,19
	NÃO	0	22,81	22,81
	TOTAL	54,39	45,61	100

Kappa= 0,52 Desvio Padrão= 0,08 IC=0,3484-0,6938

Parte: Medicamentos Concomitantes

Campo: Dados dos Medicamentos

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	43,86	24,56	68,42
	NÃO	0	31,58	31,58
	TOTAL	43,86	56,14	100

Kappa= 0,53 Desvio Padrão= 0,0824 IC= 0,3687-0,6915

Campo: Outros dados

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	8,77	00	8,77
	NÃO	40,35	50,88	91,23
	TOTAL	49,12	50,88	100

Kappa= 0,18 Desvio Padrão= 0,0996 IC= 0-0,3762

Campo: Os medicamentos foram suspensos?

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	57,89	00	57,89
	NÃO	00	42,11	42,11
	TOTAL	57,89	42,11	100

Kappa= 1 Desvio Padrão= 0 IC= 1

Campo: Data da ingestão dos medicamentos

Concordância Observada		Com guia auxiliar		
		SIM	NÃO	TOTAL
Sem guia auxiliar	SIM	3,51	00	3,51
	NÃO	3,51	92,98	96,49
	TOTAL	7,02	92,98	100

Kappa= 0,65 Desvio Padrão= 0,1834 IC= 0,2909-1

ANEXO O

Formulário de Notificação de Reações Adversas a Fitoterápicos e Plantas Medicinais - MODIFICADO

Se há suspeita que alguma reação adversa pode estar relacionada a um Fitoterápico ou a uma Planta Medicinal,por favor preencha este formulário.

Informações sobre o paciente

Iniciais do Paciente:_____ **Idade:** _____
Peso (se conhecido):_____ **Altura:** _____
Sexo: Masculino [ ] Feminino [ ]

Informações sobre a Reação Adversa suspeita

Data da Reação Adversa: ___/__/____
Duração da Reação adversa: [ ] Imediata [ ] Minutos [ ] Horas [ ] Dias
Descreva a reação adversa (sinais e sintomas):

[ ] Continuou com a medicação
[ ] Houve um tratamento específico: _____

Evolução da reação:
[ ] Ainda não recuperado [ ] Risco de Morte [ ] Anomalia Congênita [ ] Carcinogênico [ ] Desconhecida

Recuperação do paciente:
[ ] Ocorreu [ ] Ocorreu, mas com seqüela [ ] Não ocorreu

Retirada da Medicação:
[ ] Houve melhora [ ] Não houve melhora [ ] Desconhecido
Reexposição ao Fitoterápico ou a Planta Medicinal:
[ ] Recorrência da reação [ ] Sem Recorrência [ ] Reintrodução não efetuada [ ] Desconhecido

Identificação da Planta Medicinal Utilizada

Nome Popular *(Nome vulgar)*: _____
Nome Científico:_____
Parte utilizada da planta _____
Como a planta foi utilizada
Modo de Preparo _____
_____
*Frequência de uso:*_____
*Tempo de uso:*_____

Outras informações:

Descrição complementar:
Escolha qual parte da planta irá descrever:
[ ] Folhas [ ] Caule/Casca [ ] Raiz/Casca [ ] Flor [ ] Fruto/Semente

Textura:
[ ] Lisa [ ] Aveludada [ ] Rugosa [ ] Com espinhos [ ] Áspera

Odor:
[ ] Presente [ ] Ausente [ ] Outro_____
Cor:
Para folhas:
[ ] Verde intenso [ ] Verde claro [ ] Amarelado [ ] Marrom [ ]Outra

Para Caule/Casca:
[ ] Verde intenso [ ] Verde claro [ ] Amarelado [ ]Outra

Para Raiz/Casca:
[ ]Verde claro [ ] Amarelado [ ] Tons de marrom ou castanho [ ] Outra

Para Flor:
[ ] Amarela [ ] Vermelha [ ] Roxa [ ] Laranja [ ] Bordô [ ] Azul [ ] Branca [ ] Rosa [ ] Outra

Para Fruto/Semente
[ ] Verde [ ] Amarelada [ ] Roxa [ ] Alaranjada [ ] Marrom [ ] Outra

Aparência:
[ ] Ótima [ ] Boa [ ] Ruim [ ] Embolorada

Outras Informações:

Identificação do Fitoterápico Utilizado

Nome Comercial: _____
Princípio Ativo: _____
Posologia *(Concentração, via de administração, freqüência e tempo de uso)*
_____
_____
Forma Farmacêutica:
[ ] Comprimido [ ] Cápsula [ ] Pomada [ ] Tintura [ ] Geléia [ ] Óleo [ ] Solução [ ] In Natura [ ] Gel [ ] Creme [ ] Supositório
Laboratório ou Farmácia de Manipulação: _____
Número do lote:_____ **Número de Registro:** _____

Medicamentos Concomitantes e Histórico Clínico

Medicamento	Princípio Ativo	Posologia	Data

Outros dados relevantes *(outros diagnósticos, gravidez, alergias, etc)*

Os medicamentos foram suspensos? [ ] sim [ ] não
Data da última ingestão dos medicamentos: ___/___/_____

SIT (Suspeita de Inefetividade Terapêutica)

- Medicamentos utilizados concomitantemente (alopáticos ou fitoterápicos)

Medicamento	Posologia	Lote	Prazo de Validade

Início do Tratamento:____/____/_____
Término do Tratamento:____/____/_____
Inefetividade: Parcial [ ] Total [ ]

Dados do Notificador

Nome*:_____
Categoria Profissional: [ ] Médico [ ] Enfermeiro [ ] Farmacêutico [ ] Dentista [ ] Outro _____
Número de inscrição no conselho*:_____ **UF*:** ___
E-mail*:_____
Telefone*:_____
***preenchimento opcional**

ANEXO P

Guia auxiliar à notificação de eventos adversos a plantas medicinais e fitoterápicos - Modificado

Como devo preencher o formulário?

O Formulário de Notificação de Reações Adversas a Fitoterápicos e Plantas Medicinais deve ser preenchido com muita clareza e objetividade. Todas as informações contidas no formulário serão avaliadas e uma resposta será emitida ao notificante, relatando os motivos da reação adversa e sua relação com a planta/fitoterápico em questão.

O preenchimento deverá ser efetuado somente se houver uma suspeita que alguma reação adversa pode estar relacionada a um Fitoterápico ou a uma Planta Medicinal.

O formulário é divido em 07 (sete) setores igualmente importantes:

1. Informações sobre o paciente
2. Informações sobre a reação adversa suspeita
3. Identificação da Planta Medicinal utilizada
4. Identificação do Fitoterápico utilizado
5. Medicamentos Concomitantes e Histórico Clínico
6. Suspeita de Inefetividade Terapêutica
7. Dados do Notificador

H. <u>Informações sobre o paciente:</u>

As informações básicas do paciente, como idade, peso e sexo, são importantes devido às diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas encontradas em cada grupo. O conhecimento dessas informações permite o entendimento da prescrição e a individualização do paciente.

I. <u>Informações sobre a reação adversa suspeita</u>

Neste setor, o preenchimento dos campos fornecerá as informações sobre quando aconteceu a reação adversa, por quanto tempo durou, quais foram os sinais e sintomas, sua evolução, como ocorreu a recuperação do paciente e informações sobre retirada da medicação e reexposição.

Os campos de preenchimento são:

- **Data da Reação:** data em que ocorreu a reação adversa.
- **Duração da Reação:** assinale por quanto tempo os sinais e sintomas da reação adversa se manifestaram no paciente. Imediata – a reação ocorreu de forma rápida, em questão de menos de 2 minutos. Minutos – a reação permaneceu por mais de 2 minutos e até menos de 1 hora. Horas – a reação permaneceu por mais de uma hora e até menos de 24 h. Dias – a reação permaneceu por mais de um dia.
- **Descrição da reação adversa:** descreva sucintamente os sinais e sintomas da reação adversa.
- **Necessitou de internação:** assinale este campo nos casos em que a reação adversa levou o paciente a ser hospitalizado.
- **Alterou-se a posologia:** assinale este campo se houve alteração no modo, na freqüência ou no tempo de utilização da planta ou fitoterápico.
- **Continuou com a planta ou fitoterápico:** assinale este item se o paciente mesmo após a reação adversa continuou fazendo uso da planta ou fitoterápico.

- **Houve um tratamento específico:** assinale e cite um tratamento específico caso o paciente o tenha recebido.
- **Evolução da doença:** nesse item o objetivo é avaliar o risco potencial da planta ou fitoterápico de acordo com a evolução da doença.
- **Recuperação do paciente:** nesse item o objetivo é avaliar se o paciente obteve um restabelecimento de sua saúde, ou se a reação adversa deixou alguma seqüela.
- **Retirada da planta medicinal/ fitoterápico:** este item objetiva avaliar se a retirada da planta ou do fitoterápico cessou a reação adversa.
- **Reexposição ao Fitoterápico ou a Planta Medicinal:** este item objetiva avaliar a capacidade da planta ou fitoterápico em promover o aparecimento da reação adversa.

J. Identificação da Planta Medicinal utilizada

Um dos pontos mais importantes da para a notificação é a identificação da planta utilizada. Neste setor você deverá inserir informações como o nome popular a características físicas da planta.

- **Nome Popular ou Vulgar:** neste item insira o nome pelo qual a planta é conhecida na região em que ocorreu a reação adversa.
- **Nome Científico:** o nome científico de uma planta é binomial, ou seja, composto por dois termos em latim, que juntos correspondem ao nome da espécie. Ao final do guia você encontra uma bibliografia onde poderá encontrar o nome científico de várias plantas.
- **Parte utilizada da planta:** neste item indique a parte utilizada (caules, raízes, folhas, sementes, flores ou frutos, bem como seus componentes, cascas, bagaços, dentre outros) pelo paciente.
- **Como a planta foi utilizada:** este item está discriminado de acordo com o modo de preparo para uso da planta medicinal; frequência de uso da planta medicinal; tempo de uso da planta medicinal e um quadro onde qualquer outra informação relevante que não foi contemplada anteriormente pode ser escrita.
- **Descrição complementar:** o objetivo desse item é obter informações mais detalhadas da planta em questão para poder estabelecer uma identificação mais precisa. Portanto você deve descrever com mais detalhes a parte da planta que foi utilizada.
    - **Textura:** neste item você possui 05 (cinco) opções para escolher. Escolha a opção que mais se assemelha com a parte da planta que foi utilizada.
    - **Odor:** neste item você deve observar se parte da planta utilizada apresenta algum odor. Avalie se há ou não odor, ou coloque a característica marcante para você.
    - **Cor:** neste item cada droga vegetal apresenta opções distintas. Escolha aquela que mais se assemelha com a droga vegetal utilizada. Em anexo você encontra uma carta de cores para ajudá-lo na identificação.
    - **Aparência:** neste item avalie se a droga vegetal apresenta um estado ótimo, bom, ruim ou ainda se apresenta presença de fungos (bolores).
- **Outras Informações:** este espaço é reservado para você acrescentar qualquer informação que julgue relevante e que não tenha sido contemplada nos itens anteriores.

K. Identificação do fitoterápico utilizado

- **Nome Comercial**: preencha este campo com o nome pelo qual o fitoterápico é comercializado.
- **Princípio ativo:** corresponde ao nome da planta que constitui o fitoterápico.

- **Posologia:** indique a concentração, a via de administração, ou seja, como o medicamento deve ser tomado, quantas vezes ao dia e por quanto tempo deve ser tomado.
- **Forma Farmacêutica:** escolha qual é a apresentação do fitoterápico.
- **Laboratório ou Farmácia de Manipulação:** indique o nome do fabricante do medicamento.
- **Número do lote:** indique o número do lote que estão presentes nas embalagens de produtos.
- **Número de registro do produto:** descrever o número de 13 dígitos presentes da embalagem do produto.

L. Medicamentos Concomitantes e Histórico Clínico

Esta seção é destinada a obtenção de informações adicionais do paciente que podem colaborar ou mesmo causar a reação adversa.

- **Medicamento:** insira o nome comercial do medicamento. No caso de medicamento genérico coloque no nome do princípio ativo.
- **Princípio ativo:** insira o nome do princípio ativo do medicamento.
- **Posologia:** indique o modo de uso, a freqüência e tempo de tratamento. Ex: oral, 2x ao dia, por 7 dias.
- **Data:** insira a data do início do tratamento.
- **Outros dados relevantes:** este espaço é destinado para a inserção de informações clínicas relevantes. Se o/a paciente apresentar doenças crônicas, problemas hepáticos ou renais, alergias, ou ainda estar grávida, relate estas informações neste espaço.
- **Os medicamentos foram suspensos?:** informe se os medicamentos foram suspensos após a reação adversa, ou se o paciente continua ainda tomando os mesmos.
- **Data da última ingestão dos medicamentos:** insira a data da última ingestão dos medicamentos.

M. Suspeita de Inefetividade Terapêutica

Esta seção é destinada a obtenção de informações adicionais do paciente que podem estar relacionadas à inefetividade terapêutica da medicação utilizada.

- **Medicamento:** insira o nome comercial do medicamento. No caso de medicamento genérico coloque no nome do princípio ativo.
- **Posologia:** indique o modo de uso, a freqüência e tempo de tratamento. Ex: oral, 2x ao dia, por 7 dias.
- **Lote:** indique o número do lote que estão presentes nas embalagens de produtos.
- **Prazo de Validade:** insira o prazo de validade do medicamento.
- **Início Tratamento:** insira a data do início do tratamento.
- **Término Tratamento:** insira a data do término do tratamento.
- **Inefetividade:** neste item você tem duas opções para avaliar a efetividade ou não do medicamento utilizado. Escolha aquele que está mais relacionado com a situação avaliada.

N. Dados do notificador

Este espaço é destinado à identificação do notificador. O preenchimento de seus dados é opcional de modo a garantir o sigilo de sua notificação. Certifique-se apenas de que o item referente à categoria profissional seja preenchido.

Após o recebimento de sua notificação, um grupo de pessoas habilitadas irá fazer uma análise e retornará uma resposta com orientações sobre o caso.

É importante que todos os campos do formulário de notificação tenham algum tipo de nota. Qualquer informação não fornecida para total preenchimento dos campos implica que o campo seja riscado ou que uma nota seja colocada, como por exemplo, informação desconhecida.