Universidade Estadual de Maringá

Centro de Ciências da Saúde

Departamento de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso

**GABRIELLE RODRIGUES MUNHOZ**

HIPOTIREOIDISMO POR AMIODARONA EM PACIENTE COM DOENÇA DE CHAGAS – RELATO DE CASO

Maringá

2017

**GABRIELLE RODRIGUES MUNHOZ**

HIPOTIREOIDISMO POR AMIODARONA EM PACIENTE COM DOENÇA DE CHAGAS – RELATO DE CASO

Projeto apresentado ao Departamento de Farmácia como requisito básico para a apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Kenji Nakamura Cuman

Maringá

2017

Gabrielle Rodrigues Munhoz

HIPOTIREOIDISMO POR AMIODARONA EM PACIENTE COM DOENÇA DE CHAGAS – RELATO DE CASO

Projeto apresentado ao Departamento de Farmácia como requisito básico para a apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Farmácia.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Prof . Dr . Roberto Kenji Nakamura Cuman (Orientador)

Universidade Estadual de Maringá/DFA

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Profa . Dra . Gisleine Elisa Cavalcante da Silva

Universidade Estadual de Maringá/DFA

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Prof. Me. Estela Louro

Universidade Estadual de Maringá/DFA

Aos meus pais Eliane e Levy,

a meu irmão Gabriel

e meu namorado Diego

pelo apoio, amor incondicional,

companheirismo, paciência e compreensão.

**AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente e enormemente a Deus, por ter me dado força, discernimento, paciência e saúde para vencer os desafios que me foram propostos diariamente.

Aos meus pais, que me ensinaram lições valiosas quando mais precisei e também pela compreensão em meus piores momentos. Obrigada pelo amor, incentivo e esforço infinito para realizar meus sonhos. Amo vocês.

A meu irmão Gabriel pela alegria que você sempre me deu, pelo carinho e por toda a admiração que você tem por mim. Amo você.

A meu namorado Diego, por ter enxugado minhas lágrimas em momentos de desespero, por ter me feito rir tantas vezes ao longo da montanha-russa que é o curso de Farmácia, e por ter me ensinado que nem sempre eu devo abraçar o mundo. Amo você.

Agradeço a toda minha família, meus avós, tios, padrinhos e primos, pelos momentos de alegria e incentivo.

Às minhas queridas e divertidas amigas da graduação Karine, Luara, Sarah muito obrigada por não me deixarem enlouquecer ao longo desses anos e principalmente nestes últimos e estressantes meses de curso. Obrigada pelos momentos de alegrias, angústias, apuros, ajuda e amizade. Amo vocês!

À professora e orientadora Gisleine pelos ensinamentos, dedicação, apoio, competência e amizade durante toda a realização deste trabalho. Seus ensinamentos estarão presentes por toda a minha vida.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Roberto Cuman, Profa. Me. Estela Louro por gentilmente aceitarem o convite e pelas contribuições.

A todos que de qualquer forma colaboraram não só para que este trabalho pudesse ser realizado, como também para que eu me transformasse na pessoa que sou.

“Prometo que, ao exercer a profissão de Farmacêutico, mostrar-me-ei sempre fiel aos preceitos da honestidade, da caridade e da ciência. Nunca me servirei da profissão para corromper os costumes ou favorecer o crime. Se eu cumprir este juramento com fidelidade, gozem, para sempre, a minha vida e a minha arte, de boa reputação entre os homens. Se dele me afastar ou infringi-lo, suceda-me o contrário.”

Hipócrates

RESUMO

Uma reação adversa a medicamento (RAM) é definida como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças. Apesar de incomum, existem casos de hipotireoidismo induzido pela Amiodarona. Este fármaco é um derivado diiodinado do benzofurano pertencente a classe III dos antiarrítmicos, sendo amplamente utilizada no tratamento de arritmias cardíacas comumente presentes em portadores da Doença de Chagas. O presente caso é proveniente do ambulatório de cardiologia de um hospital universitário do Paraná e referente a um paciente diagnosticado com Doença de Chagas e que apresentou uma disfunção tireoidiana precedida ao uso de Amiodarona. Após 14 meses em uso de 200mg de Amiodarona os exames de TSH e T4 livre demonstraram uma elevação nos níveis hormonais. Essas alterações foram rapidamente revertidas por meio da introdução do fármaco Puran T4. Por meio do Algoritmo de Naranjo pode-se classificar a Amiodarona como provável causadora do hipotireoidismo no paciente.

Palavras-chave: Hipotireoidismo; Amiodarona; Reação Adversa a Medicamentos; Doença de Chagas;

ABSTRACT

**Sumário**

1. Introdução ......................................................................................................10
2. Objetivos.........................................................................................................12
   1. Objetivo Geral.....................................................................................12
   2. Objetivos Específicos..........................................................................12
3. Metodologia....................................................................................................13
4. Relato de Caso...............................................................................................16
5. Avaliação Casuística......................................................................................17
6. Perfil Farmacoterapêutico..............................................................................19
7. Discussão.......................................................................................................20
8. Conclusão.......................................................................................................29

Referências Bibliográficas.........................................................................................31

1. **Introdução**

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma reação adversa a medicamento (RAM) é definida como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças. No conceito de RAM pode-se observar a existência de uma relação causal entre o uso do medicamento e a ocorrência do problema.”.

A Doença de Chagas, também chamada de Tripanossomíase Americana e até Tireoidite Parasitária pode se apresentar nas fases aguda na qual o paciente desenvolve febre, linfoadenopatia, edema palpebral unilateral, conhecido como sinal de Romana. Existe a fase intermediária da doença ou fase de latência que é quando o paciente fica assintomático, sendo apenas portador da moléstia, e esta pode se manter por vários anos. E por fim há a fase crônica, quando já ocorrem manifestações principalmente cardíacas (SILVA, 2003).

No que tange ao acometimento cardíaco, as arritmias ventriculares ocorrem comumente em pacientes chagásicos e os tipos são muito variados, desde extrassístoles ventriculares (EV), taquicardias ventriculares sustentadas (TVS), não sustentadas (TVNS) e fibrilação ventricular (FV). Geralmente os pacientes são acometidos por mais de um tipo de arritmia, o que piora o prognóstico (RASSI Jr, 2012).

Neste contexto, para o tratamento das arritmias cardíacas a Amiodarona torna-se amplamente utilizada. Este fármaco antiarrítmico é considerado o mais eficaz e seguro, mesmo ocasionando muitos efeitos e toxicidade, principalmente pelo fato de interagir com os receptores nucleares dos hormônios tireoidianos, propiciando a ocorrência de hipotireoidismo (GOODMAN, GILMAN, 2012).

O hipotireoidismo como reação adversa ocorre pelo fato da amiodarona ser um derivado diiodinado do benzofurano, ou seja, possui dois átomos de iodo em sua estrutura que constituem 37% de sua massa, dos quais 10% são desiodados no corpo para a sua forma livre. Somando-se a isso, este fármaco possui uma grande semelhança estrutural com os hormônios tireoidianos, como a levotiroxina (FIGURA 01) (PAVAN, JESUS, MACIEL, 2004).

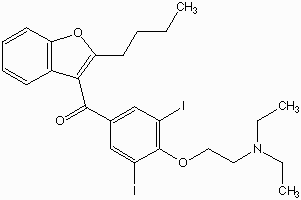


Figura 01: molécula de amiodarona (fonte: Micromedex® Solutions)

A alta quantidade de iodo na amiodarona é capaz de elevar a quantidade de iodo circulando pelo organismo e com isso há uma saturação da glândula tireoide, dessa maneira a produção dos hormônios tireoidianos T3 e T4 fica reduzida provisoriamente, enquanto que os níveis de TSH ficam aumentados, o que é denominado efeito Wolff-Chaikoff, que após algum tempo desaparece, levando a normalização do nível de TSH. (MARQUES & BUGALHO, 2011; FUKS, VAISMAN, BUESCU, 2002; LOPES, 2013).

1. **Objetivos:**
   1. GERAL

O trabalho em questão visa avaliar o hipotireoidismo como um efeito adverso ao uso crônico de amiodarona.

* 1. ESPECÍFICOS

- Verificar as manifestações clínicas do fármaco amiodarona;

- Analisar a relação amiodarona x distúrbio tireoidiano;

- Observar a conduta do corpo clínico a cerca da doença desenvolvida;

- Analisar os exames realizados pelo paciente e a sua frequência;

- Verificar se existem alternativas à amiodarona no mercado farmacêutico brasileiro;

1. **Metodologia**

Este trabalho foi desenvolvido em um hospital universitário do Paraná de acordo com a resolução 466/12 CNS/MS e deferida pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - COPEP da Universidade Estadual de Maringá, sob parecer aprovado em nº. 1.760.441, em 04/10/2016.

Trata-se de um caso clínico proveniente do ambulatório de cardiologia do hospital em questão, referente a uma disfunção tireoidiana precedida ao uso de Amiodarona.

Foi utilizado o Algoritmo de Naranjo e colaboradores (1981) para estabelecer a relação de causalidade da reação adversa ao medicamento (RAM). Este algoritmo é constituído por dez perguntas, sendo que suas respostas são objetivas, havendo sempre duas opções de resposta (sim ou não), e visa obter informações a respeito das RAM, como pode ser observado na TABELA 1 (CAPUCHO 2008).

A cada resposta pontos são atribuídos e ao final, por meio da somatória destes pontos, podem-se classificar as reações adversas em categorias de possibilidade como: definida, provável, possível, condicional ou duvidosa (TABELA 2) (CAPUCHO, 2008).

Tabela 1 – Algoritmo de Naranjo et al. (1981), utilizado para determinação da causalidade de Reações Adversas a Medicamentos.

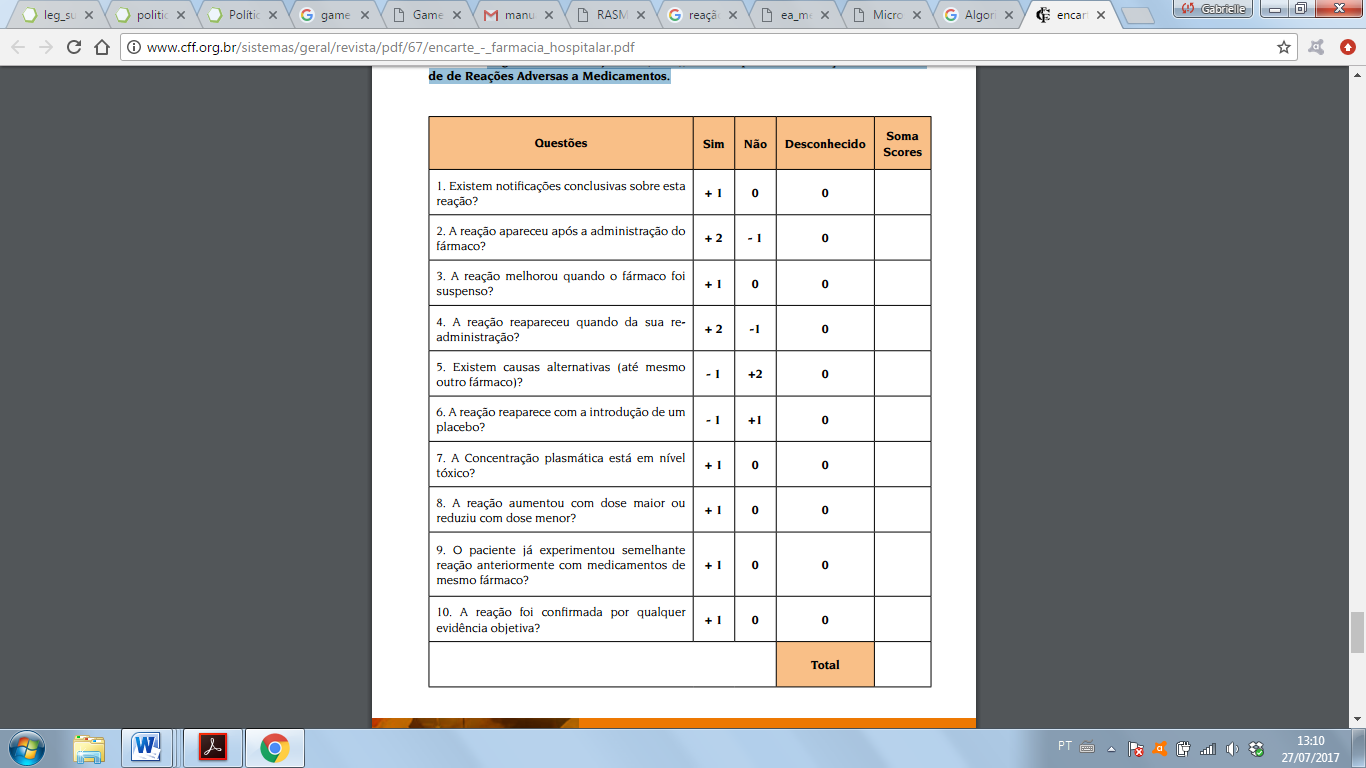
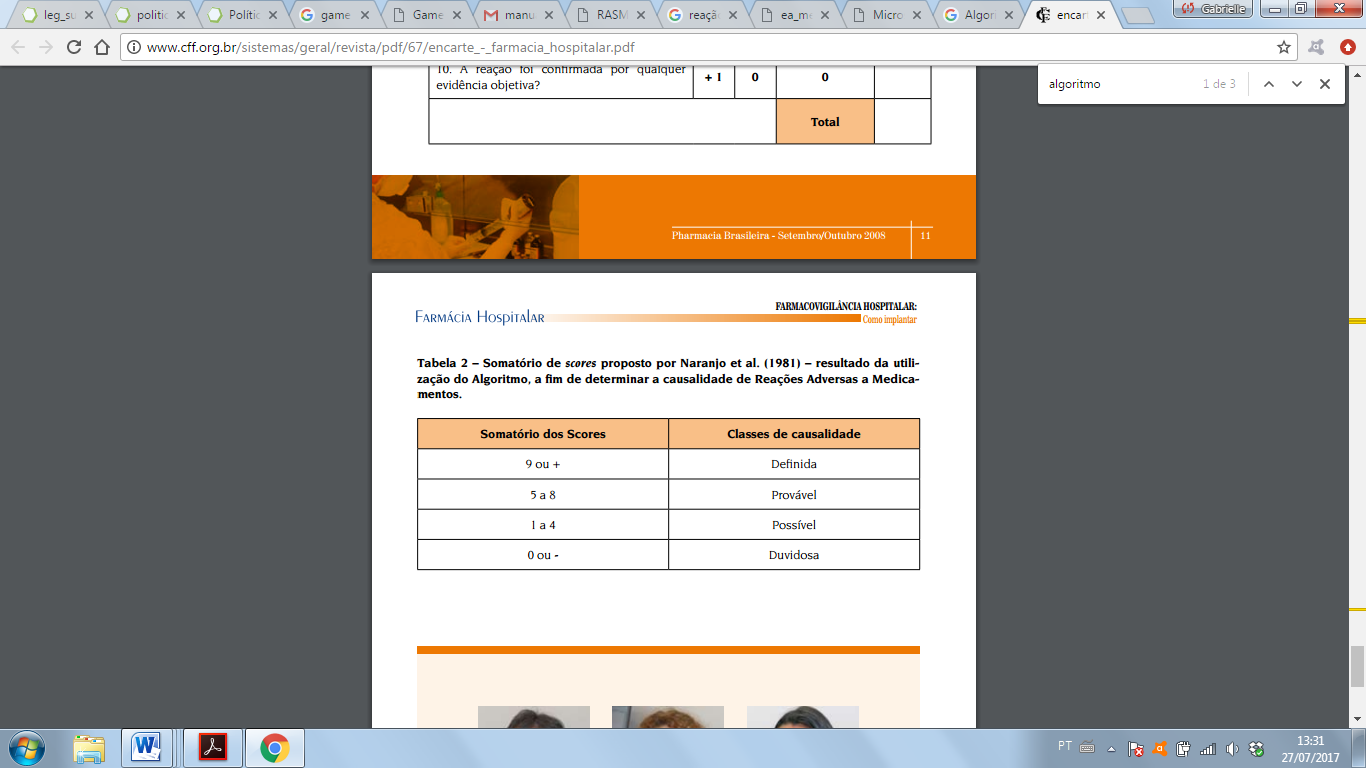


Tabela 2 – Somatório de scores proposto por Naranjo et al. (1981) – resultado da utilização do Algoritmo, a fim de determinar a causalidade de Reações Adversas a Medicamentos.



Com relação aos medicamentos utilizados pelo paciente, analisou-se a possibilidade de haver interações medicamentosas, por meio do uso da base de dados Micromedex® Solutions como consta na TABELA 3.

Tabela 3 – Interações medicamentosas

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Medicamentos:** | **Gravidade da Interação:** | **Resumo:** |
| Amiodarona – Anlodipino | Grave | Amiodarona e Bloqueadores de Canais de Cálcio pode resultar em bradicardia, bloqueio atrioventricular e parada cardíaca; |
| Amiodarona – Carvedilol | Moderada | Amiodarona associada a Bloqueadores β- adrenérgicos podem resultar em bradicardia, hipotensão, bloqueio atrioventricular; |
| Levotiroxina – Omeoprazol | Moderada | Pode resultar em redução na eficácia da Levotiroxina; |
| Captopril - Hidroclorotiazida | Moderada | Pode resultar em redução da pressão sanguínea; |
| Carvedilol – Atensina | Moderada | Pode resultar em aumento do risco de bradicardia; |
| Carvedilol – Doxasozina | Moderada | Pode resultar em resposta hipotensiva exagerada em resposta a dose de α-bloqueador; |
| Enalapril - Hidroclorotiazida | Moderada | Pode resultar em redução da pressão sanguínea; |

1. **Relato de Caso**

Paciente J.R.S, sexo masculino, 76 anos, casado, ex-tabagista há 20 anos, refere ter hipertensão arterial sistêmica desde 2006, nega diabetes, e é portador de Chagas desde 2008.

Em abril de 2010 inicia o uso de Amiodarona 200mg, devido ao fato de ter episódios intermitentes de Fibrilação Atrial.

Em janeiro de 2011, foi solicitado exame de TSH resultando em 68,239.

Em junho de 2011 iniciou-se a suspeita de hipotireoidismo subclínico, sendo assim é realizada uma nova dosagem de TSH e T4 livre. T4 livre resultou 1,02 e o TSH 65,180. Com isso é prescrito Puran T4 50 microgramas por 15 dias e após esse período passaria a tomar 75microgramas.

Em 17 de novembro de 2011 suspeitou-se de hipotireoidismo subclínico ou secundário à amiodarona, já que seu T4 livre estava 1,60 e seu TSH estava 2,990, ou seja, seu hipotireoidismo estava controlado. Então se solicitou um exame de Anticorpo Anti TPO para investigar.

O exame Anti TPO deu 0,05, considerado negativo.

Em Junho de 2012 seu T4 livre estava 1,39 e seu TSH 1,664. Um mês depois o T4 livre estava 10,44 e o TSH estava 2,450.

Em dezembro de 2012 seu TSH estava em 3,295.

Em março de 2013 o exame de TSH resultou em 1,442.

Em maio de 2014, os exames resultaram em: TSH 2,427 e creatinina 1,23.

Em julho de 2015 no cardiologista, o paciente estava com seu TSH em 1,251.

Em maio de 2016 o TSH estava em 4,0 e o clearance de creatinina em 53,39 ml/min/ 1,73m.

Em janeiro de 2017 seu TSH apresentava-se 5,560 e o T4 livre estava 1,94, com isso a dose de puran T4 foi para 100microgramas.

Em abril de 2017, seu TSH estava 2,26.

1. **Avaliação da Causalidade**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Questões:* | *Sim:* | *Não:* | *Desconhecido:* | *Score:* |
| 1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação? | +1 | 0 | 0 | +1 |
| 2. A reação apareceu após a administração do fármaco? | +2 | -1 | 0 | +2 |
| 3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso? | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 4. A reação reapareceu quando da sua readministração? | +2 | -1 | 0 | 0 |
| 5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)? | -1 | +2 | 0 | +2 |
| 6. A reação reaparece com a introdução de um placebo? | -1 | +1 | 0 | 0 |
| 7. A Concentração plasmática está em nível tóxico? | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor? | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco? | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva? | +1 | 0 | 0 | +1 |
|  | | | TOTAL | +6 |

Por meio da aplicação ao Algoritmo de Naranjo (1981), pode-se observar que o paciente possui uma reação adversa provável, sendo sua somatória igual a 6. Em casos de reações adversas com causalidade definida ou provável, o ideal é que essa RAM se torne prioridade para ações imediatas, podendo ocorrer a interdição de lotes de medicamentos, além da veiculação instantânea de alertas e a realização de notificações para a ANVISA (CAPUCHO, 2008).

No que tange às Reações Adversas a Medicamentos, como é o caso do hipotireoidismo induzido por amiodarona, é essencial que se realize a notificação, favorecendo assim o serviço de Farmacovigilância. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Farmacovigilância pode ser definida como “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”.

Dentre as funções da Farmacovigilância, pode-se citar a identificação, avaliação e monitoramento de ocorrências de eventos adversos referentes a utilização de medicamentos comercializados no mercado brasileiro, como forma de assegurar que os benefícios relacionados ao uso destes fármacos, sejam mais elevados do que seus próprios riscos (ANVISA).

1. **Acompanhamento Farmacoterapêutico**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MEDICAMENTO** | **DOSAGEM** | **jul/06** | **mai/08** | **jun/08** |
| Atensina | 300mg | 100mg pela manhã e 200mg a noite | 100mg pela manhã e 200mg a noite |  |
| Atensina | 100mg |  |  |  |
| Diurex | 50mg | 1/pela manhã | 1/pela manhã | SUSPENSO |
| Omeprazol | 20mg | 1/dia | 1/dia | SUSPENSO |
| Hidroclorotiazida | 25mg | 1/pela manhã | irregular | irregular |
| Domperidona |  |  |  | SUSPENSO |
| Muvilax |  |  | 1 sachê/dia | irregular |
| Doralgina |  |  | SE DOR | SE DOR |
| Captopril | 25mg |  |  |  |
| Captopril | 50mg |  |  |  |
| Enalapril | 10mg |  |  |  |
| Doxasozina | 2mg |  |  |  |
| Amiodarona | 200mg |  |  |  |
| Finasterida | 5mg |  |  |  |
| Puran T4 | 50µg |  |  |  |
| Puran T4 | 75µg |  |  |  |
| Puran T4 | 100µg |  |  |  |
| Carvedilol | 6,25mg |  |  |  |
| Carvedilol | 25mg |  |  |  |
| Benzoato de Anlodipino | 5mg |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MEDICAMENTO** | **DOSAGEM** | **jul/08** | **set/08** | **nov/09** |
| Atensina | 300mg |  |  |  |
| Atensina | 100mg | 3/dia | 3/dia | 3/dia |
| Diurex | 50mg |  |  |  |
| Omeprazol | 20mg | SUSPENSO | SUSPENSO | 1/dia |
| Hidroclorotiazida | 25mg | 1/pela manhã | 1/pela manhã | 1/pela manhã |
| Domperidona |  |  |  |  |
| Muvilax |  | irregular | 1 sachê/dia | 1 sachê/dia |
| Doralgina |  | SE DOR | SE DOR | SE DOR |
| Captopril | 25mg | 2/dia | 2/dia | 2/dia |
| Captopril | 50mg |  |  |  |
| Enalapril | 10mg |  |  |  |
| Doxasozina | 2mg |  | 1/dia | 1/dia |
| Amiodarona | 200mg |  |  |  |
| Finasterida | 5mg |  |  |  |
| Puran T4 | 50µg |  |  |  |
| Puran T4 | 75µg |  |  |  |
| Puran T4 | 100µg |  |  |  |
| Carvedilol | 6,25mg |  |  |  |
| Carvedilol | 25mg |  |  |  |
| Benzoato de Anlodipino | 5mg |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MEDICAMENTO** | **DOSAGEM** | **abr/10** | **jun/11** | **jul/11** |
| Atensina | 300mg |  |  |  |
| Atensina | 100mg | 3/dia | 3/dia | 3/dia |
| Diurex | 50mg |  |  |  |
| Omeprazol | 20mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Hidroclorotiazida | 25mg | 1/pela manhã | 1/pela manhã | 1/pela manhã |
| Domperidona |  |  |  |  |
| Muvilax |  | irregular |  |  |
| Doralgina |  | SE DOR | SE DOR | SE DOR |
| Captopril | 25mg | 3/dia | 3/dia | 3/dia |
| Captopril | 50mg |  |  |  |
| Enalapril | 10mg |  |  |  |
| Doxasozina | 2mg |  |  |  |
| Amiodarona | 200mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Finasterida | 5mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Puran T4 | 50µg |  | 1/dia |  |
| Puran T4 | 75µg |  |  | 1/dia |
| Puran T4 | 100µg |  |  |  |
| Carvedilol | 6,25mg |  |  |  |
| Carvedilol | 25mg |  |  |  |
| Benzoato de Anlodipino | 5mg |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MEDICAMENTO** | **DOSAGEM** | **nov/11** | **mar/13** | **ago/14** |
| Atensina | 300mg |  |  |  |
| Atensina | 100mg | 2/dia | 2/dia | 2/dia |
| Diurex | 50mg |  |  |  |
| Omeprazol | 20mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Hidroclorotiazida | 25mg | 1/pela manhã | 1/pela manhã | 1/pela manhã |
| Domperidona |  |  |  |  |
| Muvilax |  |  |  |  |
| Doralgina |  | SE DOR | SE DOR | SE DOR |
| Captopril | 25mg |  |  |  |
| Captopril | 50mg | 1/dia | 3/dia | 3/dia |
| Enalapril | 10mg |  |  |  |
| Doxasozina | 2mg |  |  |  |
| Amiodarona | 200mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Finasterida | 5mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Puran T4 | 50µg |  |  |  |
| Puran T4 | 75µg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Puran T4 | 100µg |  |  |  |
| Carvedilol | 6,25mg |  | 1/dia | 2/dia |
| Carvedilol | 25mg |  |  |  |
| Benzoato de Anlodipino | 5mg |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MEDICAMENTO** | **DOSAGEM** | **jul/15** | **ago/15** | **mai/16** |
| Atensina | 300mg |  |  |  |
| Atensina | 100mg | 2/dia | 2/dia | SUSPENSO |
| Diurex | 50mg |  |  |  |
| Omeprazol | 20mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Hidroclorotiazida | 25mg | 1/pela manhã | 0,5/dia | 0,5/dia |
| Domperidona |  |  |  |  |
| Muvilax |  |  |  |  |
| Doralgina |  | SE DOR | SE DOR | SE DOR |
| Captopril | 25mg |  |  |  |
| Captopril | 50mg | redução por conta própria | 1/dia |  |
| Enalapril | 10mg |  |  | 2/dia |
| Doxasozina | 2mg |  |  |  |
| Amiodarona | 200mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Finasterida | 5mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Puran T4 | 50µg |  |  |  |
| Puran T4 | 75µg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Puran T4 | 100µg |  |  |  |
| Carvedilol | 6,25mg | 2/dia | 2/dia |  |
| Carvedilol | 25mg |  |  | 1/dia |
| Benzoato de Anlodipino | 5mg |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MEDICAMENTO** | **DOSAGEM** | **nov/16** | **fev/17** | **abr/17** |
| Atensina | 300mg | - | - | - |
| Atensina | 100mg | - | - | - |
| Diurex | 50mg | - | - | - |
| Omeprazol | 20mg | 1/dia | 1/dia | 2/dia |
| Hidroclorotiazida | 25mg | 0,5/dia | 0,5/dia | 0,5/dia |
| Domperidona |  |  |  |  |
| Muvilax |  |  |  |  |
| Doralgina |  | SE DOR | SE DOR |  |
| Captopril | 25mg |  |  |  |
| Captopril | 50mg |  |  |  |
| Enalapril | 10mg | 2/dia | 2/dia | 2/dia |
| Doxasozina | 2mg |  |  |  |
| Amiodarona | 200mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Finasterida | 5mg | 1/dia | 1/dia |  |
| Puran T4 | 50µg |  |  |  |
| Puran T4 | 75µg | 1/dia | 1/dia |  |
| Puran T4 | 100µg |  | 1/dia | 1/dia |
| Carvedilol | 6,25mg |  |  |  |
| Carvedilol | 25mg | 1/dia | 1/dia | 1/dia |
| Benzoato de Anlodipino | 5mg | 0,5/dia | 0,5/dia | 0,5/dia |

1. **Discussão**

A Amiodarona é um medicamento antiarrítmico que faz parte da classe III. Nos dias atuais, consiste em um dos fármacos mais usados no que tange a manutenção do ritmo sinusal em doentes com fibrilação atrial ou flutter atrial, e recentemente foi incorporada as diretivas da American Heart Association como um dos medicamentos utilizados na paragem cardíaca (LIMA et al, 2012).

O hipotireoidismo ocorre de maneira mais comum em mulheres, indivíduos de idades mais avançadas, e pacientes com história passada de Tireoidite de Hashimoto (LIMA et al, 2012). Ainda, o risco de ocorrer hipotireoidismo é de cerca de 7% se a paciente for do sexo feminino ou apresentar anticorpos antitireoperoxidase (Anti-TPO) positivo, mas esse risco se eleva para 13.5% caso a paciente seja mulher e tenha Anti-TPO positivo também (URSELLA et al, 2005; NARAYANA, WOODS, BOOS, 2011).

Sabe-se que o nível de iodo do ambiente pode propiciar a ocorrência de distúrbios de tireoide, por exemplo, em localidades aonde a taxa de iodo é menor os casos de hipertireoidismo são mais comuns. De forma diferente, o hipotireoidismo se torna mais comum em localidades aonde a taxa de iodo no ambiente é suficiente (ROSS, et al, 2005 ;NARAYANA, WOODS, BOOS, 2011; LIMA et al, 2012).

De acordo com Lima et al (2012), o hipotireoidismo desenvolve-se nos primeiros 18 meses de tratamento com a amiodarona, sendo compatível com o paciente em estudo, uma vez que seu quadro de hipotireoidismo foi diagnosticado em 14 meses, sendo iniciada a sua terapia com levotiroxina.

Um método comumente utilizado para auxiliar na decisão terapêutica sobre a autoimunidade tireoidiana é o teste de dosagem de anticorpos tireoperoxidase (Anti-TPO) (GHETTI, 2014), sendo que estes estão mais presentes na população idosa (SILVA, 2013).

A Tireoperoxidase (TPO) é uma glicoproteína encontrada na borda apical das células foliculares da tireoide, estando envolvida na formação dos hormônios tireoidianos. Ela possui função catalítica, sendo capaz de realizar a iodação e acoplamento de resíduos da molécula da tireoglobulina, originando então os hormônios da tireoide (KASAMATSU, MACIEL, VIEIRA, 2001).

E a principal causa de Hipotireoidismo Subclínico é o fato de o paciente apresentar tireoidite autoimune, com isso, seus níveis de TSH se tornam muito elevados, enquanto que os níveis de T4 se mantêm normais (GHETTI, 2014).

Mesmo que as alterações nos níveis de TSH sejam brandas no hipotireoidismo após o início do tratamento farmacoterapêutico com Amiodarona, o diagnóstico em si associa os valores de TSH elevados (>10mU/l) com os valores normais ou baixos de T4 livre. Níveis baixos de T3 e T3 livre são indícios menos confiáveis de hipotireoidismo, uma vez que podem ocorrem em pacientes eutiroideos que simplesmente fazem uso de amiodarona, pois esta é capaz de reduzir a conversão de T4 em T3 (NARAYANA, WOODS, BOOS, 2011).

O paciente em estudo faz uso de Amiodarona há 7 anos. No início desta terapia foi observado um desequilíbrio do nível hormonal de TSH e T4 livre, pois até o momento o paciente era considerado eutiroideo. Exames foram realizados para que houvesse um acompanhamento de seus níveis hormonais, porém o desequilíbrio se manteve, e com isso iniciou-se o tratamento com a levotiroxina.

O ideal é que haja o uso de levotiroxina, porém geralmente as dosagens são mais altas do que as usadas normalmente em pacientes com hipotireoidismo convencional, além disso, prioriza-se por tentar manter a amiodarona (LIMA et al, 2012).

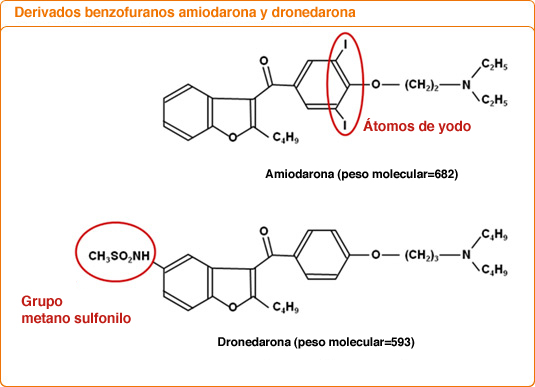
De acordo com Ursella et al (2005), após 3 meses de uso de Amiodarona, atinge-se o steady state e além disso, o T4 livre e o total, se mantém dentro da normalidade, ou até levemente elevados. Em detrimento, o TSH sérico retorna aos níveis normais após cerca de 12 semanas de terapia. Pode-se dizer que a normalização do TSH é devido ao aumento na produção de T4, além do escape do efeito de Wolff-Chaikoff que supera o impedimento na produção de T3 e com isso eleva seus níveis séricos.

Com relação ao paciente analisado, pode-se observar no GRÁFICO 1 que os níveis de hormônio TSH e T4 livre do paciente em estudo foram se alterando até atingirem uma taxa considerada normal. O paciente iniciou o uso de amiodarona no ano de 2010, e em janeiro de 2011 foi feita a primeira dosagem de TSH e T4 constatando que ambos estavam alterados, porém ao longo dos meses a dosagem de T4 livre foi minimamente solicitada por parte dos médicos, por esse motivo o gráfico encontra-se com tão poucos dados. Contudo, apesar da baixa quantidade de informações sabe-se que paciente possui cardiopatias severas, sendo mais vulnerável aos efeitos dos hormônios tireoidianos, como a elevação no consumo de oxigênio, e assim, a dosagem de levotiroxina (Puran T4) deve ser prescrita para que o hormônio TSH seja mantido na metade superior considerada normal (RAMOS-DIAS, SENGER, 2011).

Gráfico 1 – Relação entre as taxas de hormônio TSH e T4 livre no paciente

Para mais, o paciente possivelmente desenvolveu o hipotireoidismo induzido por amiodarona devido ao efeito de Wolff-Chaikoff, que pode ser explicado pelo excesso de iodo no organismo e com isso ocorre um bloqueio na tireoide, por conta da redução da captação e organização do iodo, levando a uma redução de T3 e T4, além da alteração nos níveis de TSH (BARROS, 2012). Dessa maneira foi necessário iniciar a terapia com levotiroxina, para que ele pudesse se manter eutireoideo. Como a suspensão do uso de amiodarona não está prevista atualmente no prontuário médico do paciente, o ideal é que os níveis dos hormônios tireoidianos sejam continuamente observados.

O uso crônico da amiodarona tem propiciado muitos estudos para o desenvolvimento de novos fármacos que sejam mais seguros, que possam ser capaz de substituí-la, porém mantendo o ritmo sinusal adequado ao longo prazo na fibrilação atrial. Dessa maneira um fármaco que vinha ganhando destaque era a dronedarona, descoberto e desenvolvido pela Sanofi-Aventis (FIGURA 3).



A dronedarona (Multaq) é também um derivado benzofurânico, porém não é iodado, o que evitaria o acúmulo excessivo de iodo no organismo (LOPES, 2013). “Foi desenvolvida para pacientes adultos, clinicamente estáveis, com história de Fibrilação atrial (FA) ou episódio recente de FA não permanente, para evirar a recorrência de FA ou reduzir a frequência ventricular” (SANOFI-AVENTIS, 2009).

Tanto a amiodarona, quanto a dronedarona estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo que está última foi incluída na “Lista Positiva” em 2014 pelo Governo Federal, por meio do decreto nº 8.271, com mais 173 outros medicamentos.

A questão central é o fato de a equipe médica optar pela manutenção da Amiodarona, mesmo dispondo de uma alternativa. Pode-se dizer que há um risco benefício mantendo-se a Amiodarona, porque mesmo que ocasione efeitos adversos relacionados a glândula tireoide levando a transtornos ao paciente, ela é capaz de manter o ritmo sinusal dentro dos limites normais. Entretanto no caso da dronedarona, os estudos foram positivos apenas inicialmente, uma vez que seu uso teria de ser limitado apenas para pacientes cuja insuficiência cardíaca fosse de caráter leve, do contrário, as chances de hospitalização ou até piora no quadro do paciente poderiam se elevar (LOPES, 2013; FDA, 2011; SANOFI-AVENTIS, 2009).

A agência federal americana do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (FDA) fez um alerta tanto os profissionais de saúde, quanto aos pacientes em uso do fármaco dronedarona (multaq), que este poderia causar danos hepáticos raros, porém de alta gravidade. Foram relatados dois casos de pacientes que foram submetidos a transplantes hepáticos depois de fazer tratamento com este medicamento. Em ambos os casos as pacientes eram do sexo feminino e possuíam cerca de 70 anos. A primeira paciente fez uso da dronedarona por 4 meses e meio devido a fibrilação atrial intermitente, hipertensão arterial e doença coronariana. Duas semanas antes de ser hospitalizada ela mencionou estar sentindo um grande cansaço. Uma semana antes da sua admissão hospitalar, ela abandonou a terapia com Multaq e assim que deu entrada no hospital notou-se que ela estava com icterícia, coagulopatia e hiperbilirrubinemia, que progrediu rapidamente para encefalopatia hepática. O tratamento pré-transplante não evidenciou nenhuma outra etiologia para a falência hepática. A segunda paciente possuía uma história médica de fibrilação atrial paroxística e Síndrome de Sjogren, e dessa maneira fez um tratamento de cerca de seis meses com dronedarona. Entretanto nesse prazo ela começou a desenvolver fraqueza, dor abdominal, coagulopatia e hiperbilirrubinemia. Um mês depois foi realizado o seu transplante. Em ambos os casos a análise posterior do fígado evidenciou extensivas necroses hepatocelulares (FDA, 2011).

Avaliar a causalidade é um fator essencial no que tange à análise das reações adversas, designando uma relação entre o fármaco e o quadro suspeito. Contudo, se torna árduo estabelecer se o quadro sintomático realmente pode ser decorrente de um fármaco ou não. Diagnosticar uma reação adversa é como uma demonstração de disgnóstico diferencial, no qual o elemento problemático é uma droga intrinsecamente utilizada para curar (MENEZES & CHINCILLA, 2011).

As reações adversas relacionadas ao consumo de medicamentos seja Amiodarona ou Dronedarona podem ser classificadas de acordo com vários tipos de algoritmos, como de Karch e Lasagna, além do também conhecido algoritmo de Naranjo. Este último é amplamente utilizado devido ao seu fácil manuseio e entendimento (HEBERLE, 2009).

O algoritmo de Naranjo se baseia numa escala de probabilidade incluindo uma sequência cronológica desde a administração do medicamento no paciente até o aparecimento do quadro clínico (considerando a descrição preliminar da reação adversa contida na literatura médica, ou as propriedades farmacológicas do medicamento). Ainda, este algoritmo analisa se a reação adversa se mantém ou não após a retirada do medicamento suspeito ou o uso de um placebo, e a existência de novas possibilidades farmacoterapeuticas (OPAS, 2011).

A observação por meio do algoritmo de Naranjo possibilita que as reações adversas (RAM) sejam classificadas em categorias (VARALLO, 2010):

1. Definida: é um caso clínico, que pode incluir anormalidades em exames laboratoriais, que ocorram em um espaço de tempo relevante no que diz respeito à administração do medicamento suspeito, e que, além disso, não possa ser justificado por alguma doença ou por outros medicamentos e substâncias. O resultado com a retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível.
2. Provável: evento clínico, que pode integrar anormalidades em exames laboratoriais, com um intervalo temporal razoável da administração do medicamento, havendo uma impossibilidade de ser incumbido a outra moléstia ou substância. Não é preciso haver reintrodução para finalizar a definição.
3. Possível: evento clínico que pode incluir alterações laboratoriais havendo um tempo razoável da administração do medicamento, mas que poderia ser justificado por alguma doença concomitante, ou outros medicamentos.
4. Duvidosa: evento clínico que pode incluir alterações nos exames laboratoriais, que apresentam uma relação temporal com o uso do medicamento que torna improvável a relação de causa e no qual outro medicamento ou substância propicia explicações plausíveis.

Este algoritmo é essencial para o ramo farmacêutico no que corresponde às reações adversas, uma vez que estas precisam ser classificadas e entendidas muito mais do que apenas identificadas, dessa forma pode-se haver intervenções eficazes sobre elas compreendendo suas causas e consequências (HEBERLE, 2009).

E o monitoramento dessas reações é de grande importância para assegurar a qualidade no uso de medicamentos, além de ser fundamental para a atenção farmacêutica (HEBERLE, 2009).

As ações pertinentes a farmacovigilância podem modificar o quadro alarmante das reações adversas a medicamentos, por meio de informações sobre o uso racional e seguro de medicamentos, além da educação dos profissionais de saúde para que haja análise das prescrições médicas, observando todos os riscos/benefícios (DRESCH, 2006).

É essencial o trabalho de notificação das reações por parte dos profissionais de saúde, dessa maneira pode-se ter sucesso no ramo de farmacovigilância. Vale ressaltar que é mais atual o próprio paciente se dispor a notificar as reações adversas, uma vez que pode haver receio, ou até mesmo falta de informação sobre como fazer tal notificação. Dessa forma, os profissionais ainda são os notificadores primordiais nos casos de reações adversas, ou no mínimo suspeita de reação adversa (OPAS, 2005).

O paciente, ainda assim, é essencial para a farmacovigilância, já que apenas ele compreende os benefícios e problemas que os medicamentos podem ocasionar. Por isso, orienta-se a todos os pacientes que suspeitem de terem sofrido alguma reação adversa, que conversem com os profissionais de saúde, para que seja feita uma notificação (OPAS, 2005).

Unicamente com o incentivo às notificações tanto no âmbito hospitalar, quanto nos demais é que se atingirá um nível mais alto no cuidado aos pacientes, e com isso, será possível identificar um conjunto cada vez mais amplo de complicações que se relacionam as terapias medicamentosas (OPAS, 2005).

Os métodos usados na Farmacovigilância são (VAZ, 2012):

* Os geradores de hipóteses: analisam os sinais e sintomas de um caso e com os resultados dessa análise pode-se fazer uma notificação espontânea ou publicar um relato de caso;
* Os geradores e verificadores de hipóteses: dizem respeito a monitorização da prescrição do medicamento seguida do aparecimento do evento;
* Os verificadores de hipóteses: podem ser estudos de Coortes, estudos de caso-controle, e ensaios clínicos controlados e aleatorizados.

A notificação espontânea pode ser descrita como sendo a notificação realizada de forma voluntária por parte do profissional da saúde que observou uma reação adversa em um paciente e suspeita que essa seja decorrente de algum medicamento (VAZ, 2012).

A questão da notificação espontânea envolve tanto vantagens, como: abranger todos os medicamentos disponíveis comercialmente, englobar toda a população, favorece a observação de reações adversas mais raras, não é um método que demanda tempo ou gastos. Entretanto, também há desvantagens sendo a pior delas a subnotificação, ou seja, menos de 10% das reações adversas são realmente notificadas, além disso, há demora em se realizar as notificações, e geralmente os dados são incompletos, o que dificulta uma possível intervenção (VAZ, 2012).

Somando-se a isso, existe a metodologia da busca ativa, amplamente utilizada no contexto de farmacovigilância, principalmente para obter informações de pacientes hospitalizados. Nesse caso, os profissionais conseguem os dados diretamente com o paciente, ou com a equipe médica ou consultando o prontuário médico. Esse método é vantajoso, uma vez que as informações se tornam mais completas a respeito dos medicamentos usados nos pacientes, reduzindo as chances de haver erros ou omissão de informações (VARALLO, 2010).

Com a busca ativa pode-se manter um acompanhamento com os pacientes, visando analisar a sua evolução clínica e com isso também é possível identificar reações adversas que antes não eram descritas, reações agudas de baixa frequência, e ainda, identificar populações que tenham risco mais elevado de sofrer reações adversas (VARALLO, 2010).

Dando seguimento a esta ideia de farmacovigilância nota-se que o resultado será a segurança do paciente, meta primordial quando se discute sobre o âmbito hospitalar.

De acordo com o Portal Saúde do Governo Federal, a segurança do paciente é dita como “um dos seis atributos da qualidade do cuidado, e tem adquirido, em todo o mundo, grande importância para os pacientes, famílias, gestores e profissionais de saúde com a finalidade de oferecer uma assistência segura.”.

O programa nacional de segurança do paciente (PNSP) foi instaurado pela Portaria GM/MS nº529 de 2013, visando favorecer a “qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional”.

Tanto os incidentes relacionados ao cuidado quanto os eventos adversos em si acabam ocasionando uma elevação no percentual de morbidade e mortalidade nos sistemas de saúde. Dessa maneira a Organização Mundial da Saúde (OMS) instaurou a World Alliance for Patient Safety( Aliança Mundial pela Segurança do Paciente) que pretende gerenciar conceitos e definições a respeito da segurança do paciente e com isso apresentar propostas para diminuir os riscos e os eventos adversos que possam prejudicar o paciente.

Segundo o Instituto Brasileiro para a Segurança do Paciente o tema “segurança do paciente” tem se tornado cada vez mais importante nas redes de saúde, uma vez que o ideal é que os riscos de danos desnecessários sejam reduzidos a uma taxa equilibrada ou até o ponto de não ocorrerem mais. Dessa maneira, o ponto alto desta área é assegurar que a filosofia de Hipócrates “primeiro não causar dano” seja posta em prática, proporcionando uma assistência em saúde que não provoque danos ao paciente.

1. **Conclusão**

Nos casos de pacientes que desenvolveram fibrilação atrial ou Flutter Atrial um dos focos terapêuticos é tentar manter o ritmo sinusal dentro do que é considerado normal. Dessa maneira, o fármaco considerado mais eficaz e seguro, ainda nos dias atuais, é a amiodarona. Contudo, mesmo que seus efeitos sejam altamente eficientes e benéficos, ainda assim este fármaco pode ocasionar reações adversas preocupantes, como é o caso de disfunções na glândula tireoide (LOPES, 2013).

Com isso, é essencial que os pacientes que iniciarão a terapia com o antiarrítmico Amiodarona por um período indeterminado façam uma análise minuciosa da sua função tireoidiana mesmo antes de iniciar o tratamento e após o seu término, uma vez que os sintomas de disfunção tireoidiana podem se manter mesmo após a interrupção da terapia (DIAS, SENGER, 2011).

Ainda, é primordial que haja a classificação e entendimento da reação adversa, não sendo realizada apenas a sua identificação. Com isso, é possível compreender as causas da reação e pode-se intervir para que seja reestabelecido o bem estar do paciente (HEBERLE, 2009).

Para que haja a classificação da reação adversa existem algumas ferramentas como é o caso do algoritmo de Naranjo, essencial para o ramo farmacêutico (HEBERLE, 2009), sendo capaz de estabelecer uma sequência cronológica entre o uso do medicamento até o início do quadro sintomático (OPAS, 2011).

Nesse ínterim, as ações pertinentes a farmacovigilância podem modificar o quadro alarmante das reações adversas a medicamentos (DRESCH, 2006), por meio do método de notificação espontânea realizada na maioria dos casos por um profissional da saúde que observou uma reação em um paciente e suspeita que essa seja decorrente de algum medicamento.

E existe ainda a metodologia da busca ativa, muito usada para obter informações de pacientes hospitalizados. Com isso, os profissionais conseguem os dados diretamente com o paciente, ou com a equipe médica ou consultando o prontuário médico. Neste caso, as informações se tornam mais completas a respeito dos medicamentos usados pelos pacientes, reduzindo as chances de haver erros ou omissão de informações (VARALLO, 2010).

Finalmente, o cuidado é algo cada vez mais visado nas redes de saúde, por isso foi instaurado o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) mediante a Portaria GM/MS nº529 de 2013. Com isso visa-se reduzir os riscos e eventos adversos que possam prejudicar o paciente.

Logo, o cuidado ideal com paciente estará mais perto de se tornar realidade e com isso a Filosofia de Hipócrates fará ainda mais sentido.

Referências Bibliográficas:

1. BARROS, A.C. *Frequência de Disfunção Tireoidiana em Pacientes em Uso de Amiodarona: Resultados Preliminares*. Monografia de conclusão do currículo médico da Universidade Federal da Bahia. Departamento de Medicina da Universidade Federal da Bahia, 2012.
2. LOPES, Z.M.T.C. *Patologia da Tireoide Associada ao Consumo de Amiodarona*. Dissertação para a Obtenção do grau de Mestre em Medicina. Departamento de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, 2013.
3. CAPUCHO, H.C. *Farmacovigilância Hospitalar: Processos Investigativos em Farmacovigilância*. Revista Pharmacia Brasileira p.2-12, 2008.
4. SILVA, J.R. *Impacto do Uso Prolongado de Amiodarona sobre a Função Tireoidiana de Pacientes Chagásicos*. Dissertação para a Obtenção do grau de Mestre em Farmacologia. Departamento de Farmacologia da Universidade de Campinas, 2003.
5. ARCE, J.L.S.; VALDIVIA, M.P.; ALTAMIRANO, P.S. *Hipotireoidismo Inducido por Amiodarona: Reporte de Caso.* Revista Med Hered v.23, p. 45-47, 2012.
6. ROSS, I.L.; MARSHALL, D.; OKREGLICKI, A.; ISAACS, S.; LEVITT, N.S. *Amiodarone-induced thyroid dysfunction*. South African Medical Journal v.95, p.180-183, 2005.
7. KASAMATSU, T.S.; MACIEL, R.M.B.; VIEIRA, J.G.H. *Desenvolvimento e Validação de um Método Imunofluorométrico para a Pesquisa de Anticorpos Antiperoxidase Tireoidiana no Soro.* Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, v.46, p.167-173, 2001.
8. PAVAN, R.; JESUS, A.M.X.; MACIEL, L.M.Z. *A Amiodarona e a Tireoide*. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica v.48, p.176-182, 2004.
9. RAMOS-DIAS, J.C.; SENGER, M.H. *Tireoide e Amiodarona: “A Vítima e seu Algoz” Implicações do Antiarrítmico nas Disfunções Tireoidianas.* Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba v.13, p.4-8, 2011.
10. SANOFI-AVENTIS. *FDA aprova Multaq® para o Tratamento de Pacientes com Fibrilação Atrial ou Flutter Atrial*. Comunicado de Imprensa Sanofi-Aventis, 2009.
11. SANOFI-AVENTIS. *Multaq® é aprovado na União Europeia para pacientes com fibrilação atrial.* Comunicado de Imprensa Sanofi-Aventis, 2009.
12. SANOFI-AVENTIS. *Dronedarona (Multaq®) reduziu a incidência e o tempo de hospitalização de pacientes com fibrilação atrial.* Comunicado de Imprensa Sanofi-Aventis, 2008.
13. SANOFI-AVENTIS. *Multaq® (dronedarona) para o tratamento da fibrilação atrial ou flutter atrial está disponível nos Estados Unidos*. Comunicado de Imprensa Sanofi-Aventis, 2009.
14. SANOFI-AVENTIS. *O Multaq® (dronedarona) reduz em 24% as hospitalizações de origem cardiovascular ou de óbitos em pacientes com fibrilação atrial, de acordo com o Estudo ATHENA*. Comunicado de Imprensa Sanofi-Aventis, 2008.
15. NARAYANA, S.K.; WOODS, D.R.; BOOS, C.J. *Management of Amiodarone-related thyroid problems.* Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism v.2, p.115-126, 2011.
16. URSELLA, A.; TESTA, M.; MAZZONE, N.; SILVERI, G. *Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice.* European Review for Medical and Pharmacological Sciences v.10, p.269-278, 2005.
17. HEINISCH, R.H.; LEAL, F.M.; HEINISCH, L.M.M. *Atualização em Fibrilação Atrial.* Arquivos Catarinenses de Medicina v.42, p.93-99, 2013.
18. MARQUES, P.; BUGALHO, M.J. *Disfunção Tiroideia Induzida por Amiodarona.* Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo v.6, p.31-41, 2011.
19. VAZ, I.R. *Farmacovigilância: Sistema Nacional de Farmacovigilância. Notificação Espontânea das RAM*. Disponível em: <http://ofporto.org/upload/documentos/903428-Farmacovigilancia\_\_05-05-2012\_PDF.pdf>. Acesso em: 14 Ago 2017.
20. OPAS, Organização Pan Americana de Saúde. *A Importância da Farmacovigilância: Monitorização da Segurança dos Medicamentos*. Ficha Catalográfica, p. 5-8, 2005.
21. DRESCH, C. *A Farmacovigilância e a Atenção Primária a Saúde: Diálogo Possível e Necessário*. Revista APS v.9, p.1-4, 2006.
22. HEBERLE, R.C. *Avaliação dos Serviços de Farmacovigilância e Farmácia Clínica dos Hospitais Sentinela do Sul do Brasil*. Trabalho de Conclusão de Curso para graduação em Farmácia. Departamento de Análises Clínicas da Universidade do Sul de Santa Catarina, p.14-17, 2009.
23. MENEZES, T.V.N.; CHINCILLA, I. *Determinação de Causalidade em Processos de Farmacovigilância*. Disponível em: <http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/SAUDE/THIAGO%20VINICIUS%20NEVES%20DE%20MENEZES.pdf>. Acesso em: 10 Ago 2017.
24. VARALLO, F.R. *Internações Hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um Hospital de Ensino.* Dissertação para a Obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, p.21-29, 2010.
25. OPAS, Organização Pan Americana de Saúde. *Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas*. Disponível em: < http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>. Acesso em: 10 Ago 2017.
26. COÊLHO, H.L.; ARRAIS, P.S.D.; GOMES, A.P. *Sistema de Farmacovigilância do Ceará: Um Ano de Experiência*. Caderno de Saúde Pública do Rio de Janeiro, v.15, p.632, 1999.
27. PORTAL DA SAÚDE SUS. Programa Nacional de Segurança do Paciente. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/1243-sas-raiz/dahu-raiz/dahu/seguranca-do-paciente/seguranca-do-paciente-l2/28063-apresentacao-programa-nacional-de-seguranca-do-paciente>. Acesso em: 26 Ago 2017.
28. IBSP, INSTITUTO BRASILEIRO PARA A SEGURANÇA DO PACIENTE. Entenda o que é Segurança do Paciente. Disponível em: < https://www.segurancadopaciente.com.br/noticia/entenda-o-que-e-seguranca-do-paciente/>. Acesso em 26 Ago 2017.