

*A quarta edição do Boletim de Farmacovigilância apresenta o processo de gerenciamento do risco do uso de medicamentos realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O processo investigativo é ilustrado por meio da descrição de casos de abuso do medicamento cloridrato de benzidamina.*

---

## Farmacovigilância e gerenciamento de risco do uso dos medicamentos

De acordo com o documento “Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância”<sup>1</sup>, as intervenções da vigilância sanitária são norteadas pela noção do risco proveniente dos processos de produção e consumo, razão pela qual este componente do sistema de saúde adquire uma feição mediadora entre os interesses da saúde e os interesses econômicos. No campo da saúde, o risco corresponde à probabilidade de ocorrência de um evento nocivo em um determinado período de observação.

O gerenciamento do risco de medicamentos, por sua vez, pode ser definido como “um conjunto de atividades e intervenções destinadas a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados ao uso dos medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade dessas atividades”.

O objetivo principal da gestão do risco é assegurar que os benefícios de um medicamento sejam superiores aos riscos por ele oferecidos aos indivíduos. A análise benefício/risco de um medicamento é um processo que tem início no momento do registro na agência reguladora e deve ser contínuo após a entrada do produto no mercado – daí a importância de um sistema de farmacovigilância ativo.

As seguintes etapas da gestão do risco fazem parte, atualmente, do processo de trabalho da Anvisa em parceria com todo o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS): a notificação, a avaliação individual das notificações quanto à causalidade, a identificação de sinais, a investigação, a tomada de decisão e a comunicação do risco. Essas etapas caracterizam um ciclo, uma vez que o processo de comunicação estimula a realização de novas notificações. É importante destacar que tais etapas não ocorrem necessariamente de maneira sequencial. Muitas delas podem ocorrer simultaneamente (**Figura 1**).





**Figura 1** Etapas da gestão do risco em farmacovigilância.

Conforme a RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 20092, os eventos adversos que fazem parte do escopo da farmacovigilância são:

- ▶ Reações adversas a medicamentos;
- ▶ Eventos adversos causados por desvios da qualidade de medicamentos;
- ▶ Eventos adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- ▶ Interações medicamentosas;
- ▶ Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- ▶ Intoxicações relacionadas ao uso de medicamentos;
- ▶ Uso abusivo de medicamentos;
- ▶ Erros de medicação, potenciais e reais.

## O caso benzidamina

O cloridrato de benzidamina é um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) derivado do imidazol que possui propriedades anti-inflamatória,

analgésica e anestésica. Seu mecanismo de ação assemelha-se aos demais AINEs. Esses medicamentos têm múltiplos mecanismos de ação, além da inibição da síntese de prostaglandinas – substâncias que participam de

diversas ações metabólicas, processos fisiológicos e patológicos no organismo. A benzidamina também exerce sua ação anti-inflamatória por meio da inibição da produção de citocinas<sup>3,4,5</sup>.

O primeiro registro do cloridrato de benzidamina de uso sistêmico no Brasil foi concedido em 1978. O medicamento foi registrado com a indicação do tratamento de estomatites, mucosites, gengivites e outras manifestações inflamatórias da mucosa bucal e da língua; na dor de dente; na dor e inflamação da garganta e nos sintomas do resfriado e da gripe (anginas, amigdalites, faringites e laringites) e na dor pós-traumática (após procedimentos odontológicos, otorrinolaringológicos e bucomaxilofaciais como amigdalectomias, fraturas de mandíbula, cistos maxilares, calculoses salivares, extração dentária).

As apresentações de uso sistêmico do medicamento apresentam ainda, as seguintes indicações: anexites, parametrites; luxações, fraturas, contusões, distensões, hematomas, periartrites, tenossinovites e bursites; cistites, prostatites; flebites, tromboflebites e pós-operatório de safenectomias; neurites, neuralgias; no pós-operatório ginecológico, ortopédico, otorrinolaringológico, urológico e odontológico.

### • Detecção do sinal

Em julho de 2013, a Anvisa recebeu, via e-mail, o relato de uma médica que informava sobre o uso abusivo da apresentação sistêmica do cloridrato de benzidamina. Segundo o relato, o uso do medicamento por uma paciente teria levado a uma crise grave de alucinações e delírios que culminaram com uma tentativa de suicídio. Ainda de acordo com a profissional de saúde, a paciente faz uso do produto há alguns anos e se tornou dependente, chegando a utilizar uma caixa (20 drágeas) por dia.

### • Notificações

Devido à relevância e gravidade do caso, a Anvisa solicitou que a médica realizasse uma notificação do caso por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), um sistema informatizado destinado a receber

notificações de eventos adversos e quais técnicas de produtos sob vigilância sanitária. Essa notificação foi recebida e avaliada pelos técnicos da farmacovigilância, que relataram a possibilidade de ocorrência de alucinações com o uso do produto em doses mais altas do que aquelas indicadas na bula.

Com base nessa notificação, em outros relatos de uso abusivo recebidos e no histórico de problemas relacionados ao uso do cloridrato de benzidamina, a Anvisa iniciou um processo de revisão da relação benefício/risco do medicamento.

Inicialmente, realizou-se um levantamento em todos os bancos de dados

de notificação de eventos adversos a medicamentos acessados rotineiramente pela agência (Quadro 1). No total, foram recebidas 65 notificações de suspeita de eventos adversos associáveis ao uso do cloridrato de benzidamina nos bancos de dados do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) no período de 2003 a 2013 – incluindo os medicamentos de uso tópico e os de uso sistêmico.

Tais notificações relataram os seguintes eventos adversos: agitação psicomotora, alteração da coordenação, alterações visuais, alucinações, ansiedade, dependência, distúrbios da fala, dor abdominal, dormência oral, edema vaginal, eritema, erupções cutâneas, hi-

peremia, hipocalemia, ideação suicida, insônia, intoxicação medicamentosa, letargia, midríase, nervosismo, parestesia, prurido, sangramento vaginal, sialorréia, taquicardia, tentativa de suicídio, tremores, tumefação não especificada dos lábios e vômitos.

Em 89,2% dos casos relatados, houve problemas relacionados ao uso da substância, caracterizados como erro na administração ou abuso do medicamento, com utilização de doses superiores àquelas preconizadas na bula. Em 3% dos casos, constatou-se o uso recreacional do medicamento em associação com álcool. O quadro 1 apresenta todas as notificações recebidas pelo SNVS entre 2003 e 2013:

| Sistema           | Descrição do Sistema  | Número de notificações | Casos suspeitos de abuso ou erro de administração | Eventos adversos relatados  |
|-------------------|---|------------------------|---|---|
| Notivisa          | Sistema de notificações de eventos adversos a medicamentos da Anvisa destinado aos profissionais de saúde | 3                      | 3   | Agitação psicomotora, alteração da coordenação, alterações visuais, alucinações, ansiedade, dependência, distúrbios da fala, dor abdominal, dormência oral, edema vaginal, eritema, erupções cutâneas, hiperemia, hipocalemia, ideação suicida, insônia, intoxicação medicamentosa, letargia, midríase, nervosismo, parestesia, prurido, sangramento vaginal, sialorréia, taquicardia, <b>tentativa de suicídio</b> , tremores, tumefação não especificada dos lábios e vômitos |
| Periweb           | Sistema de notificações de eventos adversos a medicamentos do Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo | 61                     | 54  |   |
| Anvis@tende e SAT | Sistemas da Anvisa de comunicação com o cidadão: Ouvidoria e Central de Atendimento                       | 1                      | 1   |   |
| <b>Total</b>      |   | <b>65</b>              | <b>58</b>   |   |

**Quadro 1** Notificações de eventos adversos a benzidamina recebidas pelo SNVS.

#### • Ampliação do sinal/ Investigação

##### *Busca em outros bancos de dados de informações sobre medicamentos*

A fim de ampliar o sinal de segurança referente ao medicamento, realizou-se uma consulta ao banco de dados do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde (OMS), o qual reúne notificações de 117 países de

todo o mundo. Nesse banco, havia 679 notificações de eventos adversos relacionados ao uso da benzidamina. Embora não tenha sido possível relacionar quais casos se tratavam de abuso da substância, 12,5% dos casos relatavam insônia, distúrbios visuais e alucinação – sintomas que podem relacionar-se a uma sobredosagem de uso da substância. Dentre os eventos relatados, há dois casos de pacientes que foram a óbito.

Entretanto, os casos que chamaram mais atenção foram as notificações enviadas pelo Centro de Assistência Toxicológica (Ceatox) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram recebidos 145 casos relacionados ao uso da benzidamina, no período de 2002 a setembro de 2013. Desse total, 28,3% se referem a casos de abuso do medicamento. São citados os seguintes eventos: agitação psicomotora, altera-

ções visuais, alucinações visuais, dor abdominal, garganta seca, insônia, irritabilidade, mal estar, náuseas, parestesia, taquicardia, tremores e vômitos. Relataram-se, ainda, duas tentativas de suicídio e três suicídios que podem estar relacionados ao uso da referida substância.

É importante registrar que os casos de abuso informados pelo Ceatox ocorreram com o uso do medicamento cloridrato de benzidamina de uso sistêmico. Cabe destacar, ainda, o caso de uma criança de três anos que sofreu alucinações visuais, alucinações táteis e irritabilidade após administração de doses terapêuticas do medicamento. Salienta-se que, nesse caso, havia uma prescrição médica.

O **quadro 2** apresenta um resumo das notificações recebidas pelo banco de dados da Organização Mundial de Saúde e pelo Ceatox.

#### **Pesquisa na literatura científica**

Além das notificações recebidas, realizou-se uma busca em bases de dados de literatura científica Bireme/ Medline, Bireme/Lilacs, Scielo e Pubmed, com o intuito de ampliar o sinal de segurança relacionado ao medicamento. A pesquisa apresentou vinte artigos referentes ao uso abusivo da substância benzidamina. Um dos trabalhos estudou diálogos de uma comunidade disponível na rede mundial de computadores (internet) que discute os efeitos do uso do medicamento em altas doses. O perfil encontrado foi de

jovens entre 18 e 20 anos que relatavam o consumo de dezesseis a vinte drágeas do medicamento, acompanhado ou não de álcool, com o predomínio dos seguintes eventos: alucinações visuais, insônia e distúrbios gastrointestinais. A comunidade virtual pesquisada reunia cerca de 7900 indivíduos à época em que o trabalho foi publicado, em 2008. Nos comentários realizados pelos jovens são relatadas informações sobre a quantidade necessária, bem como o uso concomitante de álcool e outras drogas para atingir os efeitos alucinógenos desejados<sup>6</sup>. Outra pesquisa publicada em 2010 constatou o uso abusivo da benzidamina na literatura científica, na imprensa e na internet e citou a facilidade do acesso ao medicamento, tendo em vista o seu baixo preço em comparação às drogas ilícitas<sup>7</sup>.

Em outro trabalho, o autor cita que a análise da literatura científica sobre a benzidamina demonstra que a benzidamina é um fármaco do tipo *me too*, sem segurança e eficácia comprovadas e que não acrescenta nada ao arsenal terapêutico dos anti-inflamatórios não-esteroidais, tendo ainda como desvantagens as suas propriedades anticolinérgicas, instabilidade, potencial fototóxico e fotoalargênico, além de seu conhecido risco de uso abusivo<sup>8</sup>.

#### **Pesquisa na rede mundial de computadores – Internet**

A profissional de saúde que contatou a Anvisa para notificar o caso de abuso de sua paciente enviou à Anvisa, ain-

da, um levantamento sobre diversas comunidades virtuais que incentivam o consumo abusivo da benzidamina. Em um dos relatos, cita-se a ocorrência de um óbito devido ao uso abusivo da substância.

#### **Análise do Relatório Periódico de Farmacovigilância**

A Anvisa solicitou à empresa detentora do registro do medicamento benzidamina de uso sistêmico o envio do Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF). O RPF é um documento de responsabilidade de todos os detentores de registro de medicamentos de uso humano e tem por objetivo apresentar uma atualização dos dados nacionais e internacionais de segurança dos medicamentos, com as respectivas análises do perfil benefício/risco realizadas pela empresa. O documento foi avaliado pelos técnicos da Anvisa e corroborou a hipótese de alteração no perfil de segurança do medicamento.

#### **• Análise benefício/risco**

##### ***Benzidamina de uso sistêmico***

Tendo em vista o levantamento apresentado, a Anvisa identificou uma alteração na relação benefício/risco da substância benzidamina de uso sistêmico, tendo em vista os seguintes fatores:

- Há um grande número de casos de abuso do medicamento por jovens e adultos com consequências graves à saúde. As informações sobre o uso

| Sistema                  | Descrição do Sistema   | Nº de notificações | Casos suspeitos de abuso ou erro de administração      | Eventos adversos relatados  |
|--------------------------|--|--------------------|--|---|
| Vigisearch               | Sistema de notificações de eventos adversos do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS                                | 679                | Não foi possível identificar quais casos eram de abuso | Agitação psicomotora, alterações visuais, alucinações visuais, dor abdominal, garganta seca, insônia, irritabilidade, mal estar, náuseas, óbito, parestesia, taquicardia, tentativa de suicídio, tremores, suicídio e vômitos |
| Banco de dados do Ceatox | Banco de dados do Centro de Assistência Toxicológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Ceatox) | 145                | 41   |   |

**Quadro 2** Notificações de eventos adversos a benzidamina recebidas por outros sistemas.

indevido da substância estão amplamente divulgadas na internet;

- O medicamento é de fácil acesso, pois se trata de um produto de baixo preço e, apesar de ter tarja vermelha, é vendido facilmente sem receita médica nas farmácias brasileiras. Tal fato corrobora o risco de uso abusivo do produto;
- Existem diversas alternativas terapêuticas para os pacientes no mercado brasileiro, tendo em vista que o mecanismo de ação da benzidamina é muito semelhante aos demais AINEs. Além disso, não são conhecidos, até o momento, casos de abuso relacionados ao uso de outros AINEs;
- Conforme pesquisas realizadas nos sítios das principais agências regulatórias internacionais, não foram encontrados registros da apresentação de uso sistêmico da benzidamina em outros países.

#### **Apresentações de uso sistêmico X uso tópico**

A fim de verificar a ocorrência de abuso do cloridrato de benzidamina de uso sistêmico (drágeas e solução oral) em comparação às apresentações de uso tópico do medicamento (pastilha, colutório e solução ginecológica), observou-se a descrição de todas as notificações provenientes do SNVS e do Ceatox, embora nem todos os relatos apresentassem informações sobre a causa dos eventos adversos. O resultado desse levantamento pode ser observado nos Gráficos 1 e 2.

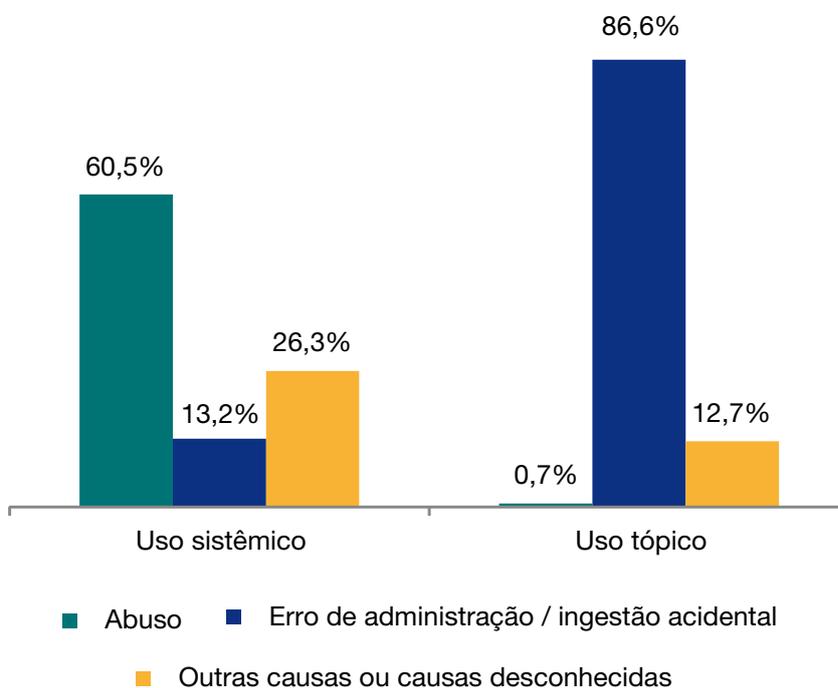
Dessa maneira, foi possível observar, de acordo com os relatos recebidos, uma maior tendência de abuso da apresentação de uso sistêmico da benzidamina.

Com relação às apresentações de uso tópico, pode-se observar um maior número de casos de erro de administração, com destaque para os casos de ingestão acidental do medicamento.

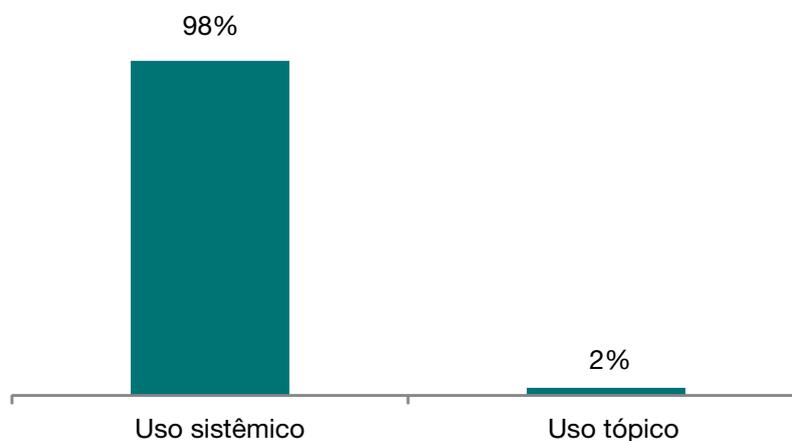
#### **• Tomada de decisão**

Com base nos fatos apresentados, o balanço entre os benefícios proporcionados pelo medicamento e os riscos associados ao seu uso foi considerado

**Gráfico 1** Comparação entre as apresentações de uso sistêmico e de uso tópico da benzidamina com relação às causas dos eventos adversos associados ao uso da substância



**Gráfico 2** Comparação entre os casos de abuso relacionados ao uso da substância benzidamina de uso sistêmico e de uso tópico.



desfavorável. Por esse motivo, a Anvisa decidiu pelo cancelamento do registro do medicamento cloridrato de benzidamina de uso sistêmico.

#### **• Comunicação**

A primeira comunicação do sinal de segurança detectado pela Anvisa foi divulgada ao público por meio da publicação do alerta SNVS/Anvisa/Navig/Gfarm nº 05, de 22 de julho de 2013. O comunicado alertava para os riscos associados ao uso indevido da substância benzidamina.

Com o intuito de comunicar aos profissionais de saúde e ao público em geral os detalhes do processo investigativo realizado e as medidas adotadas pela Anvisa, decidiu-se publicar o caso nessa edição do Boletim de Farmacovigilância.

#### **Próximos passos**

Embora o sinal de segurança tenha sido evidenciado nesse momento apenas com relação à apresentação de uso sistêmico da benzidamina, a Anvisa iniciou a revisão da segurança das

apresentações de uso tópico do medicamento. No mesmo período, com o intuito de prevenir o risco do uso das apresentações farmacêuticas de uso tópico que continuam no mercado, a Anvisa solicitou às empresas detentoras do registro a elaboração de um Plano de Minimização de Risco para prevenir os casos de ingestão acidental do produto.

### Referências bibliográficas

- BRASIL. Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União, Brasília, 11 fev. 2009(c). Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004\\_10\\_02\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html)>. Acesso em: 09 jan. 2014.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Diretrizes para o gerenciamento do risco em farmacovigilância. Brasília, 2008; [acesso em 2013 fev. 7]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes\\_para\\_o\\_GRFV.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed498087ae1/Diretrizes_para_o_GRFV.pdf?MOD=AJPERES)
- Sironi M, Pozzi P, Polentarutti N, et al. Inhibition of inflammatory cytokine production and protection against endotoxin toxicity by benzydamine. Cytokine, 1996;8(9):710-16.
- Sironi M, Massimiliano L, Transidico P, et al. Differential effect of benzydamine on pro- versus anti-inflammatory cytokine production: lack of inhibition of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist. Int J Clin Lab Res, 2000;30(1):17-9.
- Griswold DE, Hillegas LM, Breton JJ, et al. Differentiation in vivo of classical non-steroidal anti-inflammatory drugs from cytokine suppressive anti-inflammatory drugs and other pharmacological classes using mouse tumour necrosis factor alpha production. Drugs Exp Clin Res, 1993;19(6): 243-48.
- Souza JFRS, Marinho CLC, Guilam MCR. Consumo de medicamentos e internet: análise crítica de uma comunidade virtual. Rev Assoc Med Bras. 2008;54(3):225-31.
- Mota DM, Costa AA, Teixeira CS, et al. Uso abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância. Ciênc. Saúde Colet. 2010;15(3):717-24.
- Silva JA, Melo JRR, Coelho HL. Uso abusivo de benzidamina em Fortaleza. Infarma. 1996;5(1):16-8.

NOTIFIQUE! Acesse o site do Notivisa: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>

### Expediente

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

GGMON – Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária

GEAAR – Gerência de Análise e Avaliação de Risco

Endereço:

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco D, 1º Andar, GGMON

CEP: 71.205-050, Brasília, DF

[farmacovigilancia@anvisa.gov.br](mailto:farmacovigilancia@anvisa.gov.br)

### Gerência de Análise e Avaliação de Risco

Argentina Santos de Sá

Fernanda do Carmo Santa Cruz

Fernanda Simioni Gasparotto

Karen Fleck

Laís de Fátima Souza França

Leandro Alves Macedo da Silva

Lívia Regina Labre Lourenço Serra da Costa

Lívia Santos Ramalho Evangelista

Márcia Gonçalves de Oliveira

Nádia Soledade Estrela Renovato

Patrícia Mandali de Figueiredo

Pauliana Almeida de Alencar Andrade

### Pesquisa, análise de dados e texto

Fernanda do Carmo Santa Cruz

### Revisão do texto

Argentina Santos de Sá

Fernanda Simioni Gasparotto

Karen Fleck

Laís de Fátima Souza França

Leandro Alves Macedo da Silva

### Coordenação da publicação

Maria Eugênia Cury

Márcia Gonçalves de Oliveira

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) · [www.twitter.com/anvisa\\_oficial](https://twitter.com/anvisa_oficial)  
Anvisa Atende: 0800-642-9782 · [ouvidoria@anvisa.gov.br](mailto:ouvidoria@anvisa.gov.br)



**ANVISA**  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da  
Saúde

