

# A IMPORTÂNCIA DA FARMACOVIGILÂNCIA E OS DESAFIOS DE SUA IMPLEMENTAÇÃO NO BRASIL

**BARSI, Maysa M. S.; BORJA, Amélia**  
ysamend@hotmail.com  
Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

**Resumo:** Os medicamentos são indispensáveis na terapêutica e profilaxia de muitas doenças, mas nenhum é livre de reações adversas, todos trazem benefícios e riscos. Dessa forma, é necessário que a segurança e eficácia dos medicamentos sejam acompanhadas e que o uso racional seja promovido. Para tal, é aplicada a Farmacovigilância, definida como sendo um conjunto de atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de qualquer evento adverso relacionado ao uso de medicamentos. Apesar de sua grande importância, existem algumas limitações, tanto de profissionais de saúde quanto de consumidores finais de medicamentos, em relação à notificação de suspeita de eventos adversos. No Brasil, várias políticas públicas e ações vem sendo realizadas para que a implementação da Farmacovigilância seja uma constante, mas muito ainda precisa ser feito para que esta prática seja rotineira, efetiva e eficaz.

**Palavras-chave:** *Farmacovigilância. Reação Adversa. Medicamento. Uso Racional de Medicamentos.*

**Abstract:** Medicines are indispensable in the therapeutic and prophylaxis of many diseases, but none are free from adverse reactions, all bring benefits and risks. In this way, it is necessary that the safety and efficacy of the medicines be accompanied and that the rational use is promoted. For this purpose, pharmacovigilance is applied, defined as a set of activities related to the detection, evaluation, understanding and pre- $\rightarrow$  intervention of any adverse event related  $\rightarrow$  Swimming to the use of medicines. Despite its great importance, there are some limitations on both health professionals and end-consumer medications in relation to the notification of suspected adverse events. In Brazil, various public policies and actions have been made so that the implementation of pharmacovigilance is a constant, but much still needs to be done to make this practice routine, effective and effective.

**Keywords:** Pharmacovigilance. Adverse Reaction. Medication. Rational Use of Medications.

## 1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos são indispensáveis na terapêutica e profilaxia de muitas doenças, sendo responsáveis pela melhora da qualidade de vida das pessoas. Para que a farmacoterapia seja

eficaz e produza os resultados esperados, é de suma importância que o medicamento seja usado para a indicação clínica adequada, prescrito na forma farmacêutica certa, dose e duração de tratamento correto e que o regime terapêutico prescrito seja cumprido (MARIN et al., 2003).

Nenhum medicamento é livre de reações adversas, todos trazem benefícios e também riscos. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar algumas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos, mas por outro lado podem aumentar os custos da atenção ao paciente, pois se utilizados de forma errada podem provocar reações adversas, desde leves a severas (PFAFFENBACH et al., 2002).

Mesmo quando utilizados de forma correta, os medicamentos podem levar ao aparecimento de alguns efeitos indesejáveis no decorrer do tratamento. O conhecimento desses eventos adversos podem ser identificados tanto durante a fase de estudo sobre o medicamento que ocorre antes da comercialização, conhecida como fase clínica ou pré-comercialização; ou quando o medicamento já está no mercado, fase de pós-comercialização (VENULET; HAM, 1996).

Depois da tragédia da Talidomida, em que foi verificada malformação congênita denominada por focomelia, as políticas regulamentadoras determinaram que antes de um medicamento ser lançado no mercado, período pré-comercialização e, portanto, durante o processo de pesquisa e de desenvolvimento do produto, é necessário testá-lo em seres humanos, o que denomina-se de estudo clínico ou pesquisa clínica (fase III), a fim de verificar sua qualidade, segurança e eficácia. Todavia, nem sempre a segurança e eficácia dos medicamentos é totalmente identificada nos estudos clínicos, principalmente devido a fatores como: o curto espaço de tempo em que são realizados; exclusão de alguns grupos de pessoas como idosos, crianças e gestantes; e o número reduzido de participantes. Faz-se necessário então que o medicamento continue sendo acompanhado, mesmo que já no mercado, devidamente registrado e liberado pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para comercialização. Esta fase de pós-comercialização, também denominada de estudo clínico de fase IV é extremamente importante, pois nesta fase novas informações que não foram identificadas nos estudos clínicos podem ser encontradas, e é através da Farmacovigilância que são identificadas tais informações.

Alguns fatores são suficientes para a criação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil, como as limitações dos ensaios clínicos (fase III), que permitem verificar a eficácia de um produto em um grupo pequeno e restrito de pacientes, e a duvidosa qualidade do mercado farmacêutico brasileiro. Para que este sistema seja eficaz, é necessária a participação de todos os profissionais da saúde envolvidos no processo (ARRAIS, 1996).

Dessa forma, a Farmacovigilância é definida como sendo um conjunto de atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de qualquer evento adverso relacionado ao uso de medicamentos (EAM), tais como reações adversas, erros de medicação, uso abusivo, inefetividade terapêutica, desvio de qualidade com consequências danosas a pacientes e intoxicações medicamentosas. Esses eventos podem causar lesões, incapacidade e prolongamento da internação hospitalar de pacientes e, até mesmo óbitos, resultando dessa maneira, num aumento do consumo de recursos sanitários (WHO, 2002).

A segurança e a eficácia dos medicamentos pode mudar à medida que a população é exposta a eles, seja antes ou após a sua comercialização. Por isso, é de extrema importância que todos os países possuam a capacidade de monitorar a segurança dos seus fármacos registrados, pois o acompanhamento contínuo possibilita o conhecimento necessário para tomar medidas, modificando as condições previamente estabelecidas e implementando medidas de minimização

de risco quando aplicáveis, para proteger a população, contribuindo com a saúde pública (CORRÊA-NUNES,1998).

Entre as principais funções que devem ser realizadas pelo sistema de Farmacovigilância de qualquer país, destacam-se: coleta, processamento, análise e interpretação de dados; investigação em farmacoepidemiologia de campo; recomendação e avaliação de ações de controle; retroalimentação e divulgação de informações (BRAGA; WENERCK, 2009).

Atualmente, além de ser uma atividade obrigatória, a Farmacovigilância, vem sendo implementada na prática de ensino, pesquisa e extensão universitária. Isso é evidenciado devido à busca do conhecimento por profissionais de saúde de diversas áreas como os que atuam no mercado regulador (como importados, laboratórios e indústrias farmacêuticas) e em serviços de saúde (hospitais, centros e unidades de saúde), capacitando-os para aplicar as ações em Farmacovigilância conforme as legislações vigentes para detectar, avaliar, compreender e prevenir os eventos adversos ou qualquer problema relacionado aos medicamentos (VARALLO et al., 2011).

As reações adversas a medicamentos estão entre a quarta e a sexta causa de mortes nos Estados Unidos. No Brasil os estudos sobre o tema ainda são escassos (BEIJER; BLAEY, 2004).

## **2. BREVE HISTÓRICO DA FARMACOVIGILÂNCIA**

Com o advento e o desenvolvimento da indústria farmacêutica, houve um avanço significativo na produção de medicamentos após a Segunda Guerra Mundial. Concomitantemente à evolução do arsenal terapêutico, iniciaram-se os acidentes relacionados ao uso desses produtos (VARALLO et al., 2013).

O marco histórico para o desenvolvimento das atividades de Farmacovigilância ocorreu no ano de 1957, quando foi lançada no mercado a Talidomida, um medicamento indicado para minimizar os sintomas de náusea e enjojo em gestantes. Vale ressaltar que no período anterior a 1960, a segurança e eficácia dos medicamentos eram avaliadas apenas através de ensaios em animais de laboratório. Desse modo, como a Talidomida não apresentava efeitos teratogênicos em camundongos foi lançada no mercado como segura e eficaz (GONZÁLEZ, 2004).

Em 1961, um pediatra alemão estabeleceu a relação causal entre as mulheres que utilizaram a Talidomida durante o primeiro trimestre de gestação e o nascimento de bebês com malformação congênita denominada focomelia, uma anomalia congênita que impede a formação normal dos braços e pernas. No Brasil, cerca de 300 recém-nascidos foram acometidos pelos efeitos teratogênicos (capacidade de interferir no desenvolvimento normal do embrião) desse fármaco (MENDES et al., 2008).

Esse fato levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a criar, em 1968, um programa piloto denominado por Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos. O projeto contava com a participação de 10 países que já possuíam um sistema de detecção de reação adversa a medicamentos (Austrália, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos). Esses países direcionavam todos os relatos de reação adversa a medicamento (RAM) que recebiam para a OMS com o intuito de alimentar uma base de dados com as informações referentes aos efeitos adversos produzidos pelos medicamentos auxiliando na fiscalização e regulamentação do mercado farmacêutico (VARALLO et al, 2013).

O Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos já está consolidado e é coordenado pelo Centro Colaborador do Uppsala Monitoring Centre, cuja sede é em Uppsala,

Suécia. Atualmente possui 194 países membros, incluindo o Brasil, que ingressou no ano de 2001. (WHO, 2018)

Em 2002, ampliou-se a abrangência da Farmacovigilância, excedendo os limites das atividades de detecção, avaliação e prevenção, não apenas das reações adversas a medicamentos, mas, também, de qualquer outro problema relacionado a medicamentos. De acordo com o Terceiro Consenso de Granada, problema relacionado a medicamento (PRM) é qualquer resultado indesejável no paciente, relacionado com o tratamento farmacológico que interfere, real ou potencialmente, nos resultados esperados da farmacoterapia; ou ainda, conforme definido pelo grupo da Faculdade de Farmácia da Universidade de Minnesota, PRMs são os problemas farmacoterapêuticos de segurança relacionados a reações adversas a medicamentos e inefetividade (CIPOLLE et al., 2004).

Na Europa, desde novembro de 2005, uma nova regulamentação do sistema de gerenciamento de risco foi acrescentado à Farmacovigilância. O objetivo é identificar antecipadamente um risco potencial para criar ações de minimização de riscos e identificar melhor informações sobre as populações não estudadas durante os ensaios clínicos (LAMARQUE; PLÉTAN, 2007).

Na França, adicionalmente ao sistema de Farmacovigilância baseado no sistema de notificação voluntária, os dados clínicos observados em um dado paciente com um dado sintoma são levados em consideração e comparados com as informações vindas de bases de dados de Farmacovigilância, o que é analisado quanto à casualidade (IMBS; WELSH, 2007).

## **2.1 Farmacovigilância no Brasil**

As primeiras ações no Brasil, no sentido de abordar as questões relacionadas à reações adversas ocorreram na década de 70 e um importante referencial foi a Política Nacional de Medicamentos aprovada em 1998 (OPAS, 2002). Esta teve como propósito garantir a segurança, a eficácia, a qualidade dos medicamentos, a promoção do seu uso racional e o acesso da população aos medicamentos que são considerados essenciais.

Durante as décadas de 80 e 90, a consciência sobre Farmacovigilância começou a ser formada nas escolas de saúde, grupos de defesa do consumidor, centros de informações sobre medicamentos e associações de saúde do profissional (DIAS et al., 2002).

Em abril de 1995, ocorreu, em Buenos Aires (Argentina), a primeira reunião para a criação de estratégias para a implementação de Sistemas de Farmacovigilância na América Latina. Posteriormente foi nomeada uma comissão de técnicos com a finalidade de propor um Sistema Nacional de Farmacovigilância, com um centro coordenador ligado à Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde e Centros regionais. Nesta comissão foi acordada a realização de uma fase piloto da implantação do Sistema de Notificação Voluntária de Reações Adversas a Medicamentos, que, a partir de 1997, deveriam participar todos os profissionais da área da saúde que exercem suas atividades em diferentes níveis do sistema assistencial, bem como na iniciativa privada (ARRAIS, 2002).

O projeto do Sistema de Notificação Voluntária de Reações Adversas a Medicamentos, não deu grandes resultados e durante a década de 90, ocorreram iniciativas pioneiras em apenas alguns estados como Ceará, Paraná, São Paulo, Mato Grosso do Sul, entre outros (OPAS, 2002).

Em 1999, foi criada a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária e com ela, o Sistema Nacional de Farmacovigilância, gerenciado pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM), unidade integrante da nova Gerência Geral de Segurança Sanitária de Produtos de

Saúde Pós-Comercialização. A UFARM é responsável pelo planejamento, coordenação e supervisão do processo de formulação e desenvolvimento das normas técnicas sobre o uso e vigilância de medicamento (OPAS, 2002).

Em maio de 2001, foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM), da Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa, responsável pela implementação e coordenação do SINFAV (Sistema Nacional de Farmacovigilância). Sua função principal é análise das informações recebidas, e encaminhá-las ao banco de dados do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS.

Um dos passos iniciais para a consolidação do sistema de Farmacovigilância brasileiro foi a inserção do Brasil, em 3 de agosto de 2001, como o 62º membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos coordenado pelo The Uppsala Monitoring Center - Suécia, centro colaborador da OMS. A primeira ação do projeto foi colocar em funcionamento a Rede Sentinela, que são hospitais escolas que monitoram a qualidade e segurança dos medicamentos com o intuito de promover o uso racional e seguro destes. Outras tecnologias em saúde também são gerenciadas pelo programa, como artigos médicos gerais (tecnovigilância), sangue e hemoderivados (hemovigilância) e vigilância de saneantes e de infecção hospitalar. Grande parte das notificações recebidas pela UFARM são oriundas das Redes Sentinelas (OPAS, 2002)

A Anvisa lançou o projeto denominado Farmácias Notificadoras, em 2005, em parceria com o Centro de Vigilância Sanitária (CVS) e o Conselho Regional de Farmácia de cada estado federativo do Brasil, cujos objetivos eram ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de efeitos adversos, principalmente de medicamentos isentos de prescrição (MIP). Com essa nova postura, a farmácia tornou-se o elo entre população e governo, e farmacêuticos começaram a ser vistos como profissionais de saúde perante a população. Para que o estabelecimento adquirisse o selo de Farmácia Notificadora, era necessário que o farmacêutico estivesse presente durante todo o horário de funcionamento. Atualmente, existem muitas farmácias com o selo, porém, são poucas as avaliações realizadas para definir os resultados do impacto desse programa. (BRASIL, 2018a).

Em abril de 2005 a Organização Mundial de Saúde lançou o aplicativo *VigiAccess*, uma ferramenta eletrônica que permite acesso e consulta à base de dados mundial de notificações de suspeitas de reações adversas à medicamentos e vacinas (*VigiBase*), desenvolvida e administrada por Uppsalla Monitoring Center (UMC). A *VigiBase* reuniu até outubro de 2014, mais de 10 milhões de notificações (Individual Case Safety Reports - ICSR) enviadas por agências regulatórias de medicamentos de cerca de 110 países, de todos os continentes, entre eles o Brasil. A consulta ao *VigiAccess* permite o acesso a dados estatísticos gerais sobre substâncias ativas específicas, faixas etárias, gênero e distribuição geográfica, referentes a notificações enviadas à OMS desde 1968 (WHO, 2018).

A participação brasileira no programa internacional tem sido significativa. Em 2008, a Anvisa encaminhou, ao banco de dados da OMS, o registro de 5,5 reações adversas a medicamento (RAM) graves para cada 1 milhão de habitantes. Já em 2009, foram submetidas 10 RAMs graves, para cada 1 milhão de habitantes. Em 2010, foram 20 RAMs graves. Foram 15,5 RAMs graves, para cada 1 milhão de habitantes, representando um aumento de 181% nesses 3 anos analisados. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que a Anvisa ampliou significativamente o número de notificações de reações adversas a medicamentos reportadas à

OMS em 2017. O total de envios de relatos aumentou quatro vezes em relação a 2016 (BRASIL, 2018b).

No Brasil, as atividades de Farmacovigilância envolvem atuação das vigilâncias sanitárias nos níveis municipal, estadual e federal, sendo que as responsabilidades de cada nível apresentam especificidades. Esse tipo de vigilância tem possibilitado aumentar as ações básicas de vigilância sanitária como educação, controle, regulamentação e fiscalização/inspeção para incluir ações de notificação, investigação de casos, monitoramento e divulgação de informações, características da vigilância epidemiológica.

Desde sua criação, em 1999, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vem promovendo uma série de iniciativas como a Criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, cursos e oficinas de trabalho multidisciplinares, projeto Hospitais Sentinela, Farmácias Notificadoras e publicação de legislações, que visam a promoção da segurança do paciente (CASSIANI, 2005).

O sucesso de um serviço de Farmacovigilância depende da participação dos envolvidos em um estabelecimento de saúde, seja em hospitais, farmácias, drogarias, órgãos públicos ou indústrias. O grande desafio é capacitar e habilitar os profissionais de saúde e a população em geral para a análise da segurança do medicamento. A inclusão de disciplinas relacionadas ao uso racional de medicamentos, Farmacovigilância e atenção farmacêutica nos projetos pedagógicos de alguns cursos da área de saúde (farmácia, medicina e enfermagem) das universidades nacionais foi um grande avanço (VARALLO, et.al, 2011).

A criação das legislações também são fatores de extrema importância para a implementação da Farmacovigilância. Seguem algumas normas que representam o avanço da Farmacovigilância no Brasil:

- Resolução RDC nº 210 de 2003** - Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.
- Resolução RDC nº 137 de 2003** - Autoriza o registro ou a renovação de registro de medicamentos somente se as bulas e as embalagens contiverem a advertência pertinente.
- Resolução RDC nº 333 de 2003** - Dispõe sobre rotulagem de medicamentos e outras providências.
- Portaria Conjunta nº 92 de 2008** - Dispõe sobre a Farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências.
- Resolução RDC nº 4 de 2009** - Passa a exigir que os detentores de registro de medicamentos tenham um responsável pela Farmacovigilância de seus produtos e que passem a desenvolver as atividades de gerenciamento de risco dos medicamentos comercializados, uma vez que, até então, a análise da segurança desses produtos não era obrigatória para as indústrias farmacêuticas nacionais.
- Instrução Normativa nº 14 de 2009** - Aprova quatro guias de Farmacovigilância: I – Boas práticas de inspeção em farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos; II – Relatório periódico de farmacovigilância; III – Plano de farmacovigilância e plano de minimização de risco; e IV – Glossário da resolução.
- Resolução RDC nº 44 de 2009** - Dispõe sobre boas práticas farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensa e do comércio de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências.
- Resolução RDC nº 2 de 2010** - Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em estabelecimentos de saúde, com o objetivo de estabelecer os critérios mínimos utilizados na

prestação de serviços de saúde, de modo a garantir sua rastreabilidade, qualidade, eficácia, efetividade e segurança.

**Resolução RDC nº 7 de 2010** - Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de unidades de terapia intensiva e dá outras providências, visando estabelecer padrões mínimos para o funcionamento dessas unidades, a fim de reduzir os riscos para pacientes, visitantes, profissionais e meio ambiente.

**Resolução RDC nº 52 de 2011** - Dispõe sobre a proibição de anfepramona, femproporex, mazindol (devido às reações adversas consideradas graves no aparelho circulatório) e o controle da sibutramina por um detalhado e intensivo programa de farmacovigilância.

Além das legislações vigentes, a prevenção tem sido uma ação crucial em Farmacovigilância, pois as questões relativas à segurança são importantes quando se pensa em qualidade dos produtos. Não se pode colocar o foco somente em dados de eficácia e segurança, mas sim no conceito do uso racional dos medicamentos. Incidentes podem ocorrer em todas as etapas do sistema do cuidado com o paciente, resultando em um aumento de até U\$ 4.655 dólares nos gastos com a saúde e 3,23 dias de internação, além dos custos incalculáveis como sofrimento e desgaste emocional do paciente e familiares, perda da produtividade, entre outros (CASSIANI, 2005).

Entretanto, muito esforço deve ser realizado ainda para que a Farmacovigilância esteja presente nas rotinas clínicas das instituições de saúde brasileiras. Em âmbito hospitalar, dados norte-americanos destacam que 10,8% dos pacientes apresentam reações adversas aos medicamentos (LAZAROV; COREY, 1998).

Estudo brasileiro revelou que aproximadamente um em cada três pacientes de enfermaria hospitalar apresenta manifestações de reação adversa a medicamentos (GUZZO et al., 2002).

### **3. A FARMACOVIGILÂNCIA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

A ocorrência de eventos adversos durante o uso de medicamentos é de muito interesse para a indústria farmacêutica. Conforme a Organização Mundial de Saúde, eventos adversos são efeitos prejudiciais ou indesejáveis que se apresentam após a administração das doses normalmente utilizadas no ser humano para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade (OMS, 1972).

O objeto da Farmacovigilância deve ser a segurança do usuário do medicamento, entretanto, a indústria farmacêutica também tem vantagens quando faz o acompanhamento contínuo dos seus produtos. Há vantagens do ponto de vista ético, ao garantir que os riscos associados com o uso dos produtos sejam bem claros para o médico e para o usuário; do ponto de vista legal, ao promover o atendimento adequado às exigências de legislação sanitária; do ponto de vista científico, ao assegurar um melhor conhecimento quanto ao uso do produto no ser humano; e do ponto de vista comercial, ao proporcionar o melhor conhecimento da relação risco/benefício do produto, facilitando a análise do mercado (FALCI, 1997).

Em países da Europa como Inglaterra e França, bem como nos Estados Unidos e Japão, as indústrias farmacêuticas, já há vários anos, relatam às autoridades sanitárias, informações de segurança sobre seus produtos, tanto aquelas geradas em ensaios clínicos quanto às obtidas quando os produtos já estão disponíveis no mercado (TALBOT, 1998).

A principal forma de captação de suspeita de eventos adversos nas indústrias é o SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor). Esta prestação de serviço tornou-se obrigatória a

partir de 8 de outubro de 1998, com a publicação da Portaria n. 802 da ANVISA 23. Esse canal aumentou a possibilidade de profissionais de saúde e consumidores finais relatarem suspeita de eventos adversos, fator positivo para aumentar notificações.

Foi realizado um estudo brasileiro por Freitas MST e Romano-Lieber NS, com o objetivo de conhecer os programas de Farmacovigilância de indústrias farmacêuticas sediadas no Estado de São Paulo, após a publicação da Portaria CVS 10, que dispõe sobre o fluxo de notificação de eventos adversos e dá outras providências para o Estado de São Paulo. Este estudo também teve como foco conhecer os programas de Farmacovigilância utilizados em relação aos seus recursos humanos e materiais, e as dificuldades de sua implantação. Para tal, foi aplicado um questionário a 105 empresas, equivalente a 61,4% das indústrias sediadas em São Paulo, no período de janeiro a março de 2003. Dentre as empresas farmacêuticas que responderam ao questionário e que fazem Farmacovigilância de seus produtos, o maior número é de multinacionais. Estas também apresentam programas com maior tempo de duração que os relativos às empresas de capital nacional, devido à determinação de suas matrizes, em cujos países de origem o programa é obrigatório (FREITAS; ROMANO, 2007).

Neste estudo acima citado, após avaliação dos questionários, pode-se verificar que: as normas e regulamentos elaborados pelo setor público são eficientes para motivar a implementação da Farmacovigilância na indústria, mas a falta de esclarecimentos mais específicos sobre as legislações permitem duplas interpretações; para que a Farmacovigilância seja eficaz em uma indústria farmacêutica, deve-se ter o envolvimento de vários setores, pois deve existir um núcleo multidisciplinar; o SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor) foi a maior fonte de captação de relatos de eventos adversos; o fato de o CVS-SP (Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo) exigir das empresas apenas os dados de notificações realizadas por profissionais de saúde pode fazer com que aquelas que não possuem o programa de Farmacovigilância não relatem as notificações recebidas de usuários (por exemplo, via SAC), se isentando da obrigatoriedade do envio de relatório de notificações e da busca mais aprofundada de dados, omitindo informações que poderiam contribuir com o programa mundial (FREITAS; ROMANO, 2007).

#### **4. A IMPORTÂNCIA DAS NOTIFICAÇÕES**

A Farmacovigilância é uma tarefa importante e que pode ser impulsionada pelos órgãos reguladores. Os profissionais de saúde certamente entendem que os medicamentos apresentam riscos e benefícios, mas o consumidor, público leigo, espera perfeição quando uma nova droga é lançada no mercado. A notificação voluntária é o método mais antigo, simples, eficaz e de menor custo para informação de suspeita de eventos adversos, incidentes e desvios de qualidades. No entanto, por se tratar de uma fonte de informação espontânea, tem como desvantagem a subnotificação, que impede o conhecimento real a cerca das reações adversas e não fornece informações confiáveis sobre a segurança dos medicamentos e outros produtos, dificultando a implantação de melhorias e a prevenção de novas ocorrências de incidentes (LOPES; LOPES, 2008).

As principais causas que levam à subnotificação são a falta de conhecimento sobre a importância e a forma de notificar, principalmente por parte dos profissionais de saúde. O tempo consumido para preencher a ficha de notificação também é um fator limitante, concomitante à ausência de retorno da informação analisada; preocupação dos profissionais da saúde com a



quebra da confidencialidade das informações; falta de informações e compreensão dos incidentes; ausência de hábito dos profissionais de saúde em notificar; e receio de punições. Diante disso, a dificuldade em obter notificação é um problema comum entre os Serviços de Gerenciamento de Riscos (WALDMAN, 1998).

Para o sucesso da Farmacovigilância, espera-se a adesão dos profissionais da saúde em todos os programas e ações em Farmacovigilância, à semelhança de outros países, onde médicos, farmacêuticos, dentistas e enfermeiros reportam reações adversas a medicamentos (RAM) (MORRISON-GRIFFITHS et al., 2003).

Em um estudo realizado em julho de 2001, foram entrevistados 100 médicos em um hospital universitário em Niterói (RJ), escolhidos aleatoriamente. Os médicos responderam a um questionário previamente elaborado sobre características gerais da prescrição medicamentosa, reações adversas e como notificá-las. Dos entrevistados, 87% afirmaram questionar aos pacientes se eles usam outros medicamentos, enquanto 13% informaram que esse questionamento ocorre “às vezes”. Quando indagados quanto às RAM (reações adversas a medicamentos) observadas, 15 dos entrevistados afirmaram desconhecer-las, na ocasião, e ao serem indagados se fizeram alguma comunicação, nenhum dos 95 respondeu, afirmativamente. Finalmente, quando questionados se pretendiam a partir de então, relatar uma RAM nova, caso constatada, 70 dos entrevistados afirmaram sim. Dos 30 que não teriam intenção, 09 justificaram por não saber como proceder (P.J. SIXEL, et al, 2005).

De um modo geral, os médicos tem resistência em relatar ocorrência de reações adversas principalmente pelo temor de serem responsabilizados pelo uso inadequado do medicamento e de terem sua capacidade profissional posta à prova. Na realidade, a finalidade primordial do sistema de notificação de reações adversas é o compromisso ético com a saúde pública pela avaliação do produto farmacêutico, assegurando a eficácia e segurança dos medicamentos (P.J. SIXEL, et al, 2005).

Segundo estudo realizado em um hospital de ensino de Goiânia, no estado de Goiás, os médicos demonstraram maior conhecimento sobre reações adversas a medicamentos, e os técnicos em enfermagem, menor. Entretanto, o conhecimento sobre Farmacovigilância foi maior entre os farmacêuticos. Apesar do conhecimento teórico de cada profissional em sua área, a prática influencia na identificação das reações adversas a medicamentos e sua notificação deve ser um trabalho contínuo, interdisciplinar e multiprofissional, contribuindo para a promoção de uma vigilância ativa da segurança dos medicamentos (MODESTO, et al, 2016).

Um estudo demonstra que intervenções educativas aumentam notificações voluntárias. Foram realizadas quatro intervenções educativas no período de janeiro a setembro de 2010 em um Hospital de ensino da Rede Sentinela e as notificações aumentaram em 29%. Nesse estudo foi observado que a categoria que mais notificou foi a enfermagem, com 57%. No entanto, uma limitação do estudo foi o ato de não ser possível identificar se os notificadores participaram das ações educativas (PRIMO; CAPUCHO, 2011).

Dados estatísticos da Unidade de Farmacovigilância do Estado do Rio de Janeiro (UNIFARJ) demonstram que nos anos de 2005, 2006 e 2007, em relação às notificações recebidas, a categoria profissional que mais notifica reações adversas é a classe farmacêutica, seguidas dos médicos e depois enfermeiros (MENDES et al, 2008).

Para os farmacêuticos, embora eles acreditem que tenham obrigação profissional em informar incidentes e desvios de qualidade, a falta de tempo é uma justificativa para o baixo índice de notificações realizadas por esta categoria (HERDEIRO M.T, 2006).

#### 4.1 Como notificar segundo o site da Anvisa

O Notivisa (Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária) é um sistema informatizado, implantado no ano de 2007. Atualmente é utilizado pela Anvisa para receber as notificações de suspeitas de eventos adversos e queixas técnicas encaminhadas pelos profissionais de saúde liberais ou que trabalhem em alguma instituição (BRASIL, 2018c).

A notificação é bem simples, segundo orientação do site da Anvisa, o profissional de saúde deve realizar um cadastro no Notivisa e preencher um formulário informando dados sobre o evento adverso, o medicamento e o paciente. O consumidor final também pode realizar notificações de eventos adversos por meio do Notivisa, preenchendo um formulário próprio destinado ao consumidor. Todas as notificações são analisadas pela Anvisa e os eventos adversos podem gerar um sinal de segurança de determinado medicamento. Os sinais são avaliados e dependendo da procedência, podem gerar medidas de minimização de risco como alterações da bula, suspensão de comercialização, cancelamento do registro, dentre outras (BRASIL, 2018d).

Toda e qualquer suspeita de reação adversa ocorrida durante o uso de medicamentos deve ser notificada. A Anvisa orienta que sejam notificados, preferencialmente, os casos graves (que envolvam óbito, risco de morte, hospitalização, prolongamento da hospitalização, anomalia congênita e incapacidade persistente ou permanente) e as reações não descritas na bula do medicamento. Além das reações adversas, é possível notificar casos de suspeita de inefetividade terapêutica (perda do efeito terapêutico do fármaco), eventos adversos causados por desvios da qualidade de medicamentos, erros de medicação, eventos adversos causados pelo uso *off label* de medicamentos (uso do medicamento para uma indicação diferente daquela aprovada no registro da Anvisa), casos de abuso, intoxicações e interações medicamentosas (BRASIL, 2018d).

Entretanto, na prática, há uma grande dificuldade de conscientização dos profissionais da saúde sobre a importância da notificação. Apesar de existir todo um estímulo dos órgãos reguladores e dos detentores de registro, ainda faz-se necessário a utilização de estratégias que modifiquem os conhecimentos e atitudes dos profissionais da saúde para melhorar a participação destes nas notificações. Há muitos tipos de intervenções que podem ser usadas para mudar tal comportamento como revistas científicas, livros, seminários, jornadas, campanhas, dentre outros. No entanto, estas intervenções devem ser contínuas para que se tenha um resultado satisfatório e elas estão diretamente relacionadas ao aumento de notificações (CORDERO, 2004).

#### 4.2 Qualidade das notificações

Tão importante quanto notificar é a conscientização da qualidade da notificação. Foi realizado um estudo na Espanha em que 824 relatos de reações adversas foram avaliados com o intuito de analisar a qualidade das informações contidas. Destes, 61% foram enviados por profissionais de saúde e 39% por empresas farmacêuticas. Nestes relatos, mais de 80% das variáveis estavam em falta e 39% dos relatórios faltaram algumas informações essenciais. Mais de um terço dos relatórios enviados das empresas farmacêuticas não incluía informações importantes para avaliar qualquer relação causal, o que pode ser um problema para a detecção de sinais de segurança. Algumas ferramentas e novos algoritmos devem ser desenvolvidos e testados com o objetivo de encontrar fórmulas para lidar com uma enorme quantidade de dados de baixa qualidade sem perdê-lo, nem gerar um número de associações falsas (PLESSIS et. al, 2017).

No Brasil, um estudo analisou 999 relatórios recebidos pelo centro de Farmacovigilância de São Paulo, de janeiro de 2013 a dezembro de 2014, visando atestar a qualidade das

informações preenchidas. Houve 820 relatórios dos fabricantes e 179 dos centros de saúde. Apenas 4,4% (44) foram totalmente preenchidos, permitindo assim a análise adequada da relação causal entre a medicação suspeita e o evento adverso. A má qualidade no preenchimento das informações incluídas nos relatórios recebidos por este centro, dificulta a identificação de potenciais sinais de segurança e medidas devem ser adotadas para melhorar a qualidade dos relatórios (RIBEIRO, 2017).

Um aumento de notificações de reações adversas inesperadas, ou seja, não previstas em bula, é o principal fator para se iniciar uma investigação em farmacovigilância de campo, apesar de não existir uma regra do número de casos necessários para a realização da mesma. Por isso a importância de se ter relatos preenchidos com qualidade. No entanto, a decisão de investigar pode ser influenciada por outros fatores como recursos financeiros e humanos qualificados, pressão política, interesses científicos e de saúde pública e gravidade da reação adversa (MOTA, 2011).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Farmacovigilância, definida como sendo um conjunto de atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de qualquer evento adverso relacionado ao uso de medicamentos, é de extrema importância para o uso racional e seguro destes. É através da Farmacovigilância que novas informações sobre medicamentos que não foram verificadas nos estudos clínicos são identificadas. O objetivo da Farmacovigilância vai além de simplesmente relatar reações adversas a medicamentos.

A Farmacovigilância é uma realidade no Brasil, mas apesar de sua grande importância e da existência das legislações vigentes, muito ainda se tem que percorrer até ser algo que faça parte da rotina de profissionais de saúde, sejam médicos, farmacêuticos, enfermeiros ou fisioterapeutas, dentre outros profissionais.

Através dos dados levantados e informados neste trabalho, pode-se visualizar que o ambiente hospitalar é a principal fonte de relato de eventos adversos a medicamentos e apesar dos farmacêuticos terem certo conhecimento sobre a Farmacovigilância, nem sempre é a classe que mais notifica.

De acordo com a RDC nº 4 de 2009, cada indústria detentora do registro de determinado medicamento deve ter um profissional capacitado para assumir a responsabilidade técnica da Farmacovigilância. O SAC das indústrias farmacêuticas é grande captador de relatos de eventos adversos, que na maioria são informados por consumidores finais, mas não existem muitos estudos sobre a Farmacovigilância nas indústrias após sua implementação.

É salutar que deva ocorrer maiores investimentos em educação continuada onde, o treinamento de profissionais da área de saúde deve estar voltado para que as reações adversas sejam identificadas e para que os relatos sejam preenchidos e enviados como informações completas e de qualidade. Com as ações de treinamento, as notificações tendem a aumentar.

O aumento das notificações de reações adversas a medicamentos já é uma realidade desde a implementação da Farmacovigilância no Brasil, mas com as devidas ações, esse número pode aumentar, contribuindo de forma efetiva para a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de qualquer evento adverso relacionado ao uso de medicamentos.

Através desse acompanhamento contínuo sobre toda e qualquer ocorrência relacionada a diversos medicamentos, chega-se a conclusão que cada preenchimento ou notificação realizada

de forma adequada, terá uma maior probabilidade de se alcançar êxito no que se refere as mais diversas reações, sendo que estas podem ser prevenidas ou minimizadas, acarretando em uma diminuição dos custos relacionados a pacientes, além de se evitar o número de óbitos.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARRAIS, P.S.D. Farmacovigilância: até que enfim no Brasil! Saúde em Debate. Londrina, no. 49/50, p. 80-82, 1996.

ARRAIS, P.S.D. O uso irracional de medicamentos e a Farmacovigilância no Brasil. Cad. Saude Pùblica . Rio de Janeiro no. 18, p. 1478-1479, 2002.

BEIJER HJ, BLAEY CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions: a meta-analysis of observational studies. Pharm World Sci. 2002; 24(2):46–54.

BRAGA UJ, WERNECK GL. Vigilância Epidemiológica. In: Medronho RA *et al.* *Epidemiologia*. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p.103-121.

BRASIL. Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo (CVS), Farmácias Notificadoras, disponível em [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/prog\\_det.asp?te\\_codigo=22&pr\\_codigo=3](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/prog_det.asp?te_codigo=22&pr_codigo=3) acesso em 05.05.2018a.

BRASIL, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Farmácias notificadoras. 2011b.

BRASIL, Ministério da Saúde, Anvisa, Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, acesso em 11 05 2018d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n. 802, de 8 de outubro de 1998. A Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda cadeia dos produtos farmacêuticos. Diário Oficial da União 1999; 4 fev.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 137, de 29 de maio de 2003. O registro/renovação de registro de medicamentos pertencentes às classes/princípios ativos relacionadas em anexo, só serão autorizados se as bulas contiverem a advertência pertinente, conforme relação anexa. Diário Oficial da União. 2 jun 2003; Seção 1:31.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 333, de 19 de novembro de 2003. Dispõe sobre rotulagem de medicamentos e outras providências. Diário Oficial da União. 21 nov 2003; Seção 1:94-107.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008. Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências. Diário Oficial da União. 10 out 2008; Seção 1:112.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União. 11 fev 2009; Seção 1:42-3.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009. Aprova os guias de farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10.02.2009. Diário Oficial da União. 28 out 2009; Seção 1:45.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre boas práticas farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Diário Oficial da União. 18 ago 2009; Seção 1:78-81.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução- RDC nº 2, de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 7, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de unidades de terapia intensiva e dá outras providências. Diário Oficial da União. 25 fev 2010; Seção 1:48-51.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 210, de 4 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamentos, conforme anexo. Diário Oficial da União. 14 ago 2003; Seção 1:24-50.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Diário Oficial da União. 10 out 2011; Seção 1:55.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União. 19 abr 2010; Seção 1:94-110.

CASSIANI SHB. A segurança do paciente e o paradoxo no uso de medicamentos. Revista Brasileira de Enfermagem, 2005, 58(1):95-99.

CIPOLLE RJ, STRAND LM, MORLEY PC. Pharmaceutical care practice: the clinician's guide. 2nd ed. New York: McGraw- Hill; 2004.

CORDERO L, CADAVID MI, FERNÁNDEZ- LLIMÓS F, DIAZ C, SANZ F, LOZA MT. Continuing education ancommunity pharmacists in Galícia: a study of opinions. Pharma World Sci, 2004, 26(1):173-177.

CORRÊA-NUNES, A. M., O sistema de farmacovigilância em Portugal (sua criação e desenvolvimento). Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 14(4):725-733, out-dez, 1998.

DIAS, M.F & et al. Fontes de notificação em farmacovigilância. Rev. Farm. Med., São Paulo, v. 34, nº 6, 2005.

FALCI M. A informação de medicamentos na indústria farmacêutica. In: Bonfim JRA, Mercucci VL, organizadores. A construção da política de medicamentos. São Paulo: Editora Hucitec/Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos; 1997. p. 175-7.

FREITAS MST, ROMANO-LIEBER NS CAD. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(1):167-175, jan, 2007

GONZÁLEZ MARTÍN G. Las reacciones adversas a los medicamentos y los sistemas de farmacovigilancia. In. Fundamentos de farmacia clínica y atención farmacéutica. Santiago: Universidad Católica de Chile; 2004.

GUZZO, G.C., DE AQUINO, J.A.L. & DE SIQUEIRA, R. Estudos de RAM no Hospital de Pronto-Socorro Municipal de Belém por meio da Farmacovigilância. Infarma, v.14, n.11-12, p.59-62, 2002.

HERDEIRO MT, Figueiras A, POLÓNIA J, GESTAL-OTERO JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case--control study in Portugal. Drug Saf. 2006;29(4):331-40.

IMBS, J.L & WELSCH, M. Clinical assessment of drug safety. Ann. Pharm. Fr. V. 65, n. 5, p. 298-302, 2007.

LAMARQUE, V & PLÉTAN, Y. The pharmaceutical industry and the adverse effects of drugs. Ann. Pharm. Fr . v. 65, n. 5, p. 308-314, 2007.

LAZAROV, J.; COREY, P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. JAMA,v.279, n. 5, p. 1200-1205, 1998.

LOPES CD, LOPES FFP. Do Risco à Qualidade. A Vigilância Sanitária nos Serviços de Saúde. 1º edição. Brasília, editora ANVISA, 2008. p.156-170.

MARIN, N & et al. (Org.). Assistência Farmacêutica para gerentes municipais.Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

MENDES MCP, PINHEIRO RO, AVELAR KES, TEIXEIRA JL, SILVA GMS. História da farmacovigilância no Brasil. Revista Brasileira de Farmácia. 2008;89(3):246-51.

MODESTO, et.al, Revista Brasileira de Educação Médica. Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Conduas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela 401 40 (3) : 401-410; 2016.

MOTA, D.M. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil Rev Bras Epidemiol 2011; 14(4): 565-79

MORRISON-GRIFFITHS,S.; WALLEY,T.J.; PARK,B.K.; BRECKEN-RIDGE A.M.; PIRMOHAMED, M. Reporting of adverse drug reactions by nurses. The Lancet, n.361, p.1347-1348, 2003.

OMS - Organização Mundial da Saúde. International drug monitoring: the role of national centers. Geneva:World Health Organization; 1972. (Technical Report Series, 498).

OMS - Organização Mundial da Saúde. Safety monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2002.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da Farmacovigilância. Brasília: Organização PanAmericana da Saúde, 2005.

OPAS - Organização Panamericana de Saúde. Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância. Brasília: OPAS, 2002.

PFAFFENBACH, G & et al. Reações Adversas a Medicamentos como Determinante da Admissão Hospitalar. Revista da Associação Médica do Brasil, São Paulo, V.48, nº 3, p. 237-41, 2002.

PLESSIS, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2017 Jun;73(6):751-758.

PRIMO L.P, CAPUCHO, H.C. R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.2 n.2 26-30 mai./ago 2011.

P.J. SIXEL, et.al, Infarma v.17 n° 7barra9, p.86-88, 2005.

RIBEIRO, et al. Expert Opin Drug Saf. 2017 Dec;16(12):1329-1334. Epub 2017 Aug 23.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. Cadernos de Saúde Pública., V. 14 (2): p. 237-63, 1998.

TALBOT JC, NILSSON BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. Br J Clin Pharmacol 1998; 45:427-31.

VARALLO FR, LIMA MFR, GALDURÓZ JCF, MASTROIANNI PC. Adverse drug reaction as cause of hospital admission of elderly people: a pilot study. Lat Am J Pharm. 2011;30(2):347-53.

VENULET, J & HAM, T. Methods for monitoring and documenting adverse drug reactions. Int. J. Clin. Pharmacol.Ther., v. 34, n. 3, p. 112-129, 1996.

WALDMAN EA. Usos da Vigilância e da Monitorização em Saúde pública. IESUS, 1998, 7(3): 7-26.

WHO - WOLD HEALTH ORGANIZATION. Where we work, disponível em <http://www.who.int/about/where-we-work/en/> acesso em 05.05.2018.