

do registro do medicamento pela autoridade sanitária, esses ensaios apresentam limitações, principalmente no que se refere à determinação da segurança do novo produto. Entre as limitações observadas, é possível citar as seguintes:

- O número de indivíduos submetidos aos ensaios clínicos, que é reduzido quando comparado à população que será exposta ao medicamento após sua comercialização. Geralmente, esse número não é superior a cinco mil. Com amostras dessa grandeza, a probabilidade de se identificar uma reação adversa cuja incidência seja de 1:10.000 é remota, o que dificulta a detecção de reações adversas raras.¹
- A duração dos ensaios, que não evidencia as consequências de uma longa exposição da população ao uso do medicamento, impossibilitando a identificação de efeitos tardios. Assim, informações acerca dos efeitos provenientes de uma exposição prolongada ao medicamento não são disponibilizadas.³
- A exclusão de alguns grupos populacionais dos estudos – crianças, idosos, gestantes, mulheres em período de amamentação, pacientes com disfunções hepáticas ou renais – por questões éticas. Entretanto, quando o medicamento é comercializado, todos esses grupos podem estar expostos ao uso do medicamento.⁴
- As condições do ensaio, as quais diferem das aplicadas na prática clínica.⁵ Uma vez disponível para comercialização, o medicamento pode ser prescrito para indicações não aprovadas ou mesmo utilizado sem prescrição médica. Não há um controle da dose a ser administrada e nem um controle do uso de outras substâncias durante o tratamento.⁶
- A inexistência de dados sobre a associação medicamentosa, que constitui uma prática frequente quando o medicamento é utilizado nas condições reais.³ Muitos medicamentos estão disponíveis no mercado, e a utilização de dois ou mais medicamentos pode resultar em interações desconhecidas:⁷
- O fato de as diferenças étnicas entre as populações que utilizam o medicamento não serem representadas nesses estudos.¹

Em resumo, informações sobre reações adversas raras, toxicidade crônica, uso em grupos especiais ou interações medicamentosas apresentam-se frequentemente incompletas ou indisponíveis.¹

As limitações dos dados de segurança de medicamentos na fase pré-comercialização são bem conhecidas. Estudos mostram que cerca de 50% dos medicamentos aprovados causam reações adversas graves não detectadas antes de seu registro.^{6,7} Essas limitações são agravadas pela crescente pressão exercida sobre os reguladores de medicamentos, por parte da indústria farmacêutica, para reduzir o tempo de revisão para a liberação de medicamentos novos. Além disso, a aprovação do registro de um medicamento novo será, provavelmente, seguida de intensa propagação e exposição rápida de milhares ou até milhões de pacientes.⁸

Outro fator que pode colocar em risco a saúde dos indivíduos que utilizam medicamentos é a qualidade da informação disponível aos profissionais de saúde e aos pacientes. A propagação promovida para a venda dos medicamentos pelas empresas farmacêuticas apresenta considerável influência tanto sobre os prescritores quanto sobre os usuários de medicamentos. A percepção de que “o novo” é melhor é, muitas vezes, equivocada, já que o conhecimento sobre a segurança dos medicamentos novos é frequentemente limitado. Uma revisão sistemática realizada com base em evidências clínicas e econômicas confirmou que a propagação ao consumidor pode distorcer a relação paciente-médico e prejudicar o uso racional de medicamentos, sem promover melhoras à saúde do paciente.⁹

Além disso, sabe-se que as reações adversas ao uso dos medicamentos representam um problema de saúde pública, uma vez que são a causa de significativa porcentagem de admissões hospitalares, gerando altos custos aos sistemas de saúde. Revisões sistemáticas de estudos observacionais prospectivos mos-

FARMACOVIGILÂNCIA

Fernanda Santa Cruz

Milena Oliveira Bittencourt

Carolina Souza Penido

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a farmacovigilância é o conjunto de atividades que visam à “identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado a medicamentos”.¹ A estruturação dessa nova prática, que, hoje, vem conquistando *status* de ciência, foi reforçada a partir da tragédia da talidomida ocorrida na década de 1960. No Brasil, estabeleceu-se o programa nacional a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM). Atualmente, a farmacovigilância é uma realidade na regulação dos medicamentos comercializados no País.

Neste capítulo, são apresentadas as bases conceituais, históricas, metodológicas e legais da farmacovigilância no Brasil.

A IMPORTÂNCIA DA FARMACOVIGILÂNCIA

Para realizar o registro de um medicamento novo por uma autoridade reguladora, os critérios legais que devem ser avaliados referem-se à comprovação de qualidade, eficácia e segurança por parte da empresa farmacêutica. Devem-se fornecer informações completas dos ensaios não clínicos e clínicos realizados com o medicamento, de acordo com normas nacionais e internacionais, tendo em vista a globalização da produção e do comércio de medicamentos.

Os ensaios não clínicos consistem em pesquisas realizadas *in vitro* e em animais para avaliação do perfil físico-químico, toxicológico e teratogênico do fármaco em análise. Já os ensaios clínicos são pesquisas realizadas em seres humanos, com o objetivo de verificar a eficácia do medicamento, estabelecer uma dose segura para sua utilização e verificar a ocorrência de possíveis efeitos indesejáveis.²

Embora retratem o perfil do medicamento e sejam fundamentais para a concessão

logo após este. Uma revisão nos ensaios pré-comercialização indicou que os dados haviam sido mal interpretados.¹⁵ No Brasil, cerca de 7 mil vítimas da talidomida surgiram na década de 1960.¹⁸

Em 1971, descobriu-se que o uso de dietilstilbestrol (DES) durante a gravidez, com o objetivo de prevenir abortos, estava associado ao risco de aparecimento de uma forma rara de câncer vaginal. Essa indicação não havia sido fundamentada em ensaios clínicos conduzidos de forma adequada. A FDA, então, contraindica o uso do DES na gravidez, porém seu uso fora dos Estados Unidos cessou somente sete anos mais tarde, na Espanha.¹⁵

A partir de 1962, a FDA passou a exigir estudos não clínicos e clínicos mais rigorosos dos fabricantes.¹⁴ Nesse mesmo ano, a Assembleia Mundial de Saúde criou, por meio da Resolução nº 2.051, o Sistema Internacional de Monitorização de Reações Adversas a Medicamentos. Em 1968, iniciou-se a fase-piloto sob a responsabilidade da OMS. Dez países implantaram seus centros nacionais: Austrália, Canadá, Tchecoslováquia, Alemanha Ocidental, Holanda, Irlanda, Nova Zelândia, Suécia, Inglaterra e Estados Unidos. Desde 1978, o Programa Internacional é operacionalizado pelo Uppsala Monitoring Centre (UMC), na Suécia, e reúne, hoje, mais de 130 países.^{18,20,21} Em dezembro de 2011, o Vigilbase, banco de dados da OMS, utilizado pelo UMC, ultrapassou a marca de 7 milhões de notificações recebidas.²²

No início dos anos 1980, em colaboração intensa com a OMS, o Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) promoveu um fórum destinado a profissionais responsáveis pelo desenvolvimento de políticas, empresas farmacêuticas, representantes do governo e integrantes do meio acadêmico, com a finalidade de fazer recomendações sobre a comunicação de informações relacionadas à segurança de medi-

camentos. Na década seguinte, muitas dessas recomendações foram adotadas pela International Conference on Harmonization (ICH), causando impacto na regulação internacional de medicamentos.⁴

No Brasil, nas décadas de 1960 e 1970, o Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia e a Comissão de Biofarmácia do Ministério da Saúde proserveram ou restringiram vários produtos. Nessa época, surgiu a legislação sanitária de medicamentos, vigente até hoje, destacando-se a Lei Federal nº 6.360, de 23 de setembro de 1976,²³ que estabelece a transmissão de acidentes ou reações nocivas à autoridade sanitária competente.¹⁴

Além desta, também foi publicada a Portaria MS nº 577, de 20 de dezembro de 1978,²⁴ a qual determina que o Brasil, na qualidade de Estado-membro da OMS, deve comunicar ao órgão sanitário a adoção de qualquer medida limitativa ou proibitiva ao emprego de medicamento que apresente efeitos prejudiciais graves, adotada em consequência de avaliação nacional.²⁴

Em 1989, realizou-se, em São Paulo, a primeira oficina de trabalho em farmacopeia-dentologia. Um ano depois foi criada a Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (Sobravime), incentivando estudos sobre a vigilância de medicamentos e insuflando farmácias. No Centro de Informação sobre Medicamentos da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, iniciou-se o Programa de Monitorização de Reações Adversas em Menores de 12 Anos. Em Fortaleza, surgiu o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM), na Universidade Federal do Ceará, e que posteriormente abrigaria o Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACÉ).¹⁸

A criação do sistema nacional de farmacovigilância foi cogitada desde a Constituição de 1988²⁵ e a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990²⁶ (Lei Orgânica de Saúde). Após a I Reunião para elaboração de estratégias para

tram que cerca de 5% das admissões hospitalares ocorre devido à ocorrência de reações adversas.¹⁰ Entretanto, dependência da forma de análise, a frequência de reações adversas como causa de admissão hospitalar pode chegar a 40%.¹¹

Outra revisão de artigos científicos abordou a ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em hospitais, relatando que 1,6 a 41,4% dos pacientes apresentaram reações adversas durante a internação. Uma parte considerável desses eventos poderia ter sido evitada (de 14,8 a 59%), o que reforça a magnitude do problema.¹² No Brasil, Platfenbach e colaboradores¹¹ relataram que as reações adversas a medicamentos (RAMs) contribuíram ou causaram 6,6% das admissões hospitalares. Já Noblat e colaboradores¹³ observaram uma taxa de prevalência total de admissões por RAM igual a 0,56%. A prevalência ajustada aos expostos foi de 2,19%.

Os dados apresentados demonstram a importância da farmacovigilância no monitoramento do perfil de segurança dos medicamentos na prática clínica. Por meio de um programa efetivo de farmacovigilância, novas informações sobre a segurança de um medicamento, incluindo as que alteram o seu perfil risco-benefício, podem ser identificadas durante o período de comercialização.

ASPECTOS HISTÓRICOS DA FARMACOVIGILÂNCIA

Na passagem do século XIX para o século XX, surgiram os primeiros casos de suspeitas de reações adversas, como as mortes súbitas pelo uso de clorofórmio na anestesia e a icterícia após o uso de arsênio no tratamento da sífilis.¹⁴ Apesar de a agência regulatória norte-americana Food and Drug Administration (FDA) já ter sido criada, ocorreram mais de 100 mortes, em 1937, devido à ingestão de dietilmercaptol, um excipiente utilizado no

xarope de sulfanilamida, cujos efeitos tóxicos já haviam sido documentados.^{14,16} Após esse fato, o Congresso dos Estados Unidos determinou que a comercialização de novos fármacos dependeria de autorização prévia da FDA, com base nos relatórios de segurança dos fabricantes. Essa regulamentação influenciou vários países. Contudo, a demora na troca de informações sobre os efeitos tóxicos verificados no período pós-comercialização gerou outros acidentes, como a intoxicação medular produzida por amiodipirina, a hemorragia gástrica causada pelo ácido acétilsalicílico e a anemia aplásica provocada pelo cloranfenicol.¹⁴

O avanço tecnológico pós-guerra, o desenvolvimento das grandes indústrias farmacêuticas, a pesquisa intensa de novos princípios ativos e a produção crescente dos medicamentos *me-too** (eu-também) possibilitaram um aumento exagerado de novos produtos no mercado que não apresentaram relação com as doenças emergentes, aumentando, consequentemente, a preocupação com as possíveis reações adversas provocadas por esses medicamentos.¹⁶ Em 1960, a FDA iniciou a coleta de notificações de reações adversas e financiou o primeiro programa hospitalar de monitoração intensiva de medicamentos.¹⁸

Um ano mais tarde, foi descoberta uma relação entre casos de focomelia** uma malformação extremamente rara, e o uso da talidomida durante a gravidez, o que indicaria um efeito teratogênico. Até sua retirada do mercado, em 1962, haviam sido registrados 4.400 casos, sendo 498 mortes no parto ou

* Entende-se como *me-too* um medicamento que, embora seja apresentado como inovador, não acrescenta nenhum benefício evidente no que diz respeito aos seus perfis de eficácia e segurança em relação a outros medicamentos registrados.¹⁷

** Malformação caracterizada pelo encurtamento dos ossos longos dos membros superiores e/ou inferiores, com ausência total ou parcial das mãos, pés, e/ou dos dedos.¹⁹

elaborados dois documentos com o objetivo de harmonizar e guiar as atividades e as ações de farmacovigilância a serem realizadas pelos centros do SNVS.^{37,38} Participaram da discussão representantes das vigilâncias sanitárias estaduais e municipais, dos laboratórios de Saúde Pública, da academia e dos profissionais de saúde, além das áreas técnicas da Anvisa.³⁹ Algumas vigilâncias sanitárias estaduais já possuem centros de farmacovigilância ou núcleos de vigilância pós-comercialização, como São Paulo, Santa Catarina, Rio de Janeiro, Paraná e Bahia.⁴⁰

Em 2009, a Anvisa publicou a primeira norma específica de farmacovigilância dirigida aos detentores de registro de medicamentos, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 4, de 10 de fevereiro de 2009.⁴¹ No mesmo ano, foram publicados os guias relacionados a essa resolução por meio da Instrução Normativa (IN) nº 14, de 27 de outubro de 2009.⁴² Ambas as legislações são apresentadas em A farmacovigilância na indústria farmacêutica, neste capítulo.

Como consequência do fortalecimento das bases legais da farmacovigilância no Brasil, a Anvisa tem incluído cada vez mais ações de vigilância pós-comercialização como forma de monitoramento dos problemas relacionados a medicamentos. São exemplos dessas ações as publicações de normas que estabelecem a notificação, pelos profissionais de saúde, de eventos adversos associados ao oseltamivir,⁴³ à talidomida⁴⁴ e à sibutramina.⁴⁵ No último caso, há também a obrigatoriedade de os detentores de registro aprimorarem suas ações de gerenciamento do risco relacionadas ao medicamento.

Além das legislações citadas, várias outras leis, portarias e resoluções federais fornecem suporte legal para as ações de farmacovigilância no Brasil, sendo as principais listadas na Tabela 33.1.

BASES CONCEITUAIS DA FARMACOVIGILÂNCIA

Há diversos conceitos utilizados em farmacovigilância que são fundamentais para o entendimento das ferramentas empregadas no monitoramento pós-comercialização dos medicamentos. A fim de estabelecer uma lógica no entendimento desses conceitos, os problemas relacionados a medicamentos foram divididos em possíveis causas e possíveis efeitos nocivos.

Possíveis causas de problemas

- **Desvio da qualidade:** afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo.⁴⁶
- **Erro de medicação:** qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Esse evento pode estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, os procedimentos e os sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoração e uso.³⁴
- **Interação medicamentosa:** resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos. Também pode decorrer da interação do medicamento com alimentos, substâncias químicas ou doenças.

A interação medicamentosa pode resultar em aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda em manifestação de novos efeitos adversos. A confiabilidade de resultados de exames laboratoriais também pode ser afetada devido à interação medicamentosa.⁴⁷

- **Uso não aprovado:** abrange o uso *off label* e o uso de medicamentos não registrados pela autoridade sanitária do país.⁴⁸
- **Uso *off label*:** compreende o uso em situações divergentes da bula de medicamento

implementação de sistemas de farmacovigilância na América Latina, realizada em Buenos Aires, em abril de 1995, nomeou-se uma comissão que elaborou uma proposta para a implantação de um plano-piloto de farmacovigilância, com o apoio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)-OMS.¹⁸ Em 1995, a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária criou, por meio da Portaria nº 40, de 9 de maio de 1995, uma comissão para propor a implantação de um sistema nacional de farmacovigilância,¹⁴ o que, infelizmente, não se concretizou.²⁷ Em 1997, a OPAS promoveu, na Argentina, uma reunião denominada *Guia para el establecimiento y funcionamiento de centros de farmacovigilancia en America Latina*. No mesmo ano, a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária organizou um encontro para a construção do Sistema Nacional de Farmacovigilância; porém, este não chegou a ser implantado.¹⁸

Um ano mais tarde, estabeleceu-se, no Estado de São Paulo, o Programa Estadual de Redução de Iatrogenias, sob a coordenação do Centro de Vigilância Sanitária (CVS-SP).²⁸ A partir de 2000, os detentores de registro de medicamentos foram obrigados a encaminhar à Vigilância Sanitária Estadual as notificações de eventos adversos a medicamentos enviadas por profissionais de saúde.²⁹

No final da década de 1990, como consequências de vários escândalos ocorridos com medicamentos, houve a aprovação da Política Nacional de Medicamentos³⁰ e a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que deve estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica, além de regular, controlar e fiscalizar medicamentos de uso humano que representem risco à saúde pública,³¹ viabilizando a implantação de um programa nacional de farmacovigilância.

Hoje em dia, esse programa é coordenado pelo Centro Nacional de Monitorização

de Medicamentos (CNMM), sediada na área de farmacovigilância da Anvisa. Em 2001, o CNMM foi aceito no Programa Internacional da OMS como seu 62º membro efetivo.³² Entre as atribuições do CNMM incluem-se descentralização de coleta e análise das notificações recebidas; desenvolvimento de base de dados e análises periódicas para avaliar o uso racional e seguro de medicamentos e geração de sinais;^{*} divulgação das informações para profissionais de saúde a partir de alertas, boletins e informes e adoção de medidas regulatórias para proteger e promover a saúde da população.³³

Com a criação do Núcleo de Gestão do Vigipós (Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária) na Anvisa, em 2005, as atividades de vigilância pós-comercialização/pós-uso dos produtos sob vigilância sanitária, incluindo os medicamentos, foram fortalecidas. Esse fortalecimento levou ao estabelecimento de estratégias em nível nacional, como a formalização desse sistema.^{34,35} e a implantação do Notivisa – Sistema Nacional de Notificações em Vigilância Sanitária,³⁶ que, além de disponibilizar o formulário de notificação na plataforma *web*, constitui-se em um sistema de informação sobre eventos adversos e queixas técnicas relacionados a esses produtos.

Além de estratégia para estímulo à notificação, o Notivisa é considerado também uma ferramenta para a descentralização das ações de monitoramento pós-comercialização/pós-uso, incluindo a farmacovigilância. Em 2007, adotando como base as diretrizes e o fluxo do Vigipós para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), foram

* Um sinal pode ser definido como uma informação sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e o uso de um medicamento, sendo essa relação causal desconhecida ou documentada de forma incompleta. O conceito é abordado no Processo de gerenciamento do risco em farmacovigilância.

Tabela 33.1 Principais normas que fazem referência à farmacovigilância no Brasil (continuação)

RDC nº 26, de 30 de março de 2007⁶⁸ (DOU de 2 de abril de 2007) – item 2.2 do anexo III	Obrigação do fabricante e apresentar relatório de farmacovigilância ou estudo de estabilidade de longa duração em caso de diminuição de prazo de validade do medicamento dinamizado.
RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007⁶⁹ (DOU de 9 de outubro de 2007) – item 3.3.1 do anexo I	Define como atribuição do farmacêutico na farmácia de manipulação participar de estudos de farmacovigilância e informar às autoridades sanitárias a ocorrência de reações adversas e/ou interações medicamentosas não previstas.
§1º e §2º de 17 de agosto de 2009⁷⁰ (DOU de 18 de agosto de 2009) – art. 67	Estabelece que o farmacêutico deve contribuir para a farmacovigilância, notificando a ocorrência ou a suspeita de evento adverso ou qualquer técnica às autoridades sanitárias.
RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009⁷¹ (DOU de 9 de setembro de 2009) – art. 15	Determina que a Anvisa pode exigir alterações nos textos de bulas, sempre que julgar necessário, por informações provenientes da farmacovigilância, visando ao esclarecimento dos pacientes e profissionais de saúde e à segurança no uso dos medicamentos.
RDC nº 60, de 26 de novembro de 2009⁷² (DOU de 27 de novembro de 2009) – art. 14	Estabelece que as notificações de eventos adversos devem especificar de forma clara quando se tratar de medicamentos registrados e comercializados ou de amostras grátis.
RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009⁷³ (DOU de 23 de dezembro de 2009) – art. 29 e art. 37, inciso IX	Inclui na documentação para o registro de radiofármacos a apresentação de relatório de farmacovigilância atualizado, de acordo com a legislação em vigor, com dados obtidos de estudos clínicos e de comercialização do produto em outros países, quando aplicável. Para a renovação do registro, devem-se apresentar dados de farmacovigilância, que poderão ser requisitados pela Anvisa antes dos prazos definidos.
RDC nº 14, de 31 de março de 2010⁷⁴ (DOU de 5 de abril de 2010) – art. 29, inciso VI e § 3º	Inclui na documentação para a renovação do registro de medicamentos fitoterápicos a demonstração da existência de um sistema de farmacovigilância na empresa para monitoração de falhas terapêuticas e efeitos colaterais indesejáveis, de acordo com legislação específica, e o envio do relatório de farmacovigilância acompanhado das fichas preenchidas de notificação de eventos adversos, caso estes tenham sido relatados.
RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010⁷⁵ (DOU de 17 de dezembro de 2010) – art. 23, § 1º, art. 29 e art. 30, incisos XII e XX	Inclui na documentação para o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos a apresentação de dados de farmacovigilância atualizados, de acordo com a legislação sanitária vigente, obtidos por meio de estudos clínicos e da comercialização do produto, quando aplicável, além de relatório de farmacovigilância, plano de farmacovigilância e plano de minimização de risco. Estabelece também que caso o registro seja concedido pela Anvisa com estudos de fase III em andamento, a segurança e a eficácia deverão ser monitoradas e avaliadas continuamente, no Brasil, pelo sistema de farmacovigilância da empresa detentora, atendendo à legislação vigente.
RDC nº 24, de 14 de junho de 2011⁷⁶ (DOU de 17 de junho de 2011) – art. 39, § 2º	Determina que, para comprovação de segurança e eficácia pela tradicionalidade de uso do medicamento específico, devem-se apresentar o documento de descrição do sistema de farmacovigilância (DOSF) e o relatório periódico de farmacovigilância (RPF) para o medicamento, de acordo com a regulamentação sanitária em vigor.
RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011⁷⁷ (DOU de 22 de setembro de 2011) – art. 119, incisos II e III	Inclui na documentação para a renovação de registro de produto biológico a apresentação do relatório de farmacovigilância e do plano de minimização do risco, conforme RDC nº 4/2009 e suas posteriores atualizações.

registrado na Anvisa. Pode incluir diferenças na indicação, na faixa etária/peso, na dose, na frequência, na apresentação ou na via de administração.*⁷²

* Essa situação e frequência quando envolve o tratamento de pacientes pediátricos, devido à deficiência de estudos clínicos nessa população.⁶⁹

• **Questão técnica:** qualquer suspeita de alteração ou irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais que

Tabela 33.1 Principais normas que fazem referência à farmacovigilância no Brasil

NORMAS	DEFINIÇÕES
Portaria nº 802, de 8 de outubro de 1999⁷⁸ (DOU de 7 de abril de 1999) – art. 25 do anexo II	Determina que, em caso de reclamações, observações e reações adversas, os distribuidores devem imediatamente separar o lote e comunicar ao detentor do registro e à autoridade sanitária.
Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999⁷⁹ (DOU de 1º de fevereiro de 1999), art. 88	Define que a autoridade sanitária local deve estabelecer mecanismos para a farmacovigilância dos medicamentos à base de substâncias que constam nas listas da Portaria SVS/MS nº 324, de 12 de maio de 1999 ⁸⁰ (e suas alterações), instituído um modelo específico de ficha de farmacovigilância para os medicamentos retirados de uso sistêmico e de formulário de notificação de suspeita de reação adversa.
Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001⁸¹ (DOU de 11 de outubro de 2001)	Altera o Decreto nº 29.094, de 5 de janeiro de 1977 ⁸² , que regulamentou a Lei nº 6.360/76, ⁸³ incluindo a farmacovigilância nas ações de vigilância sanitária como forma de investigar os efeitos que compoem a segurança, a eficácia ou a relação risco-benefício de um produto e ainda a fiscalização dos estudos realizados com medicamentos novos, principalmente na fase de estudos clínicos em seres humanos (art. 148, § 4º).
RDC nº 136, de 29 de maio de 2003⁸⁴ (DOU de 2 de junho de 2003) – seção III, item 4 do anexo (Regulamento técnico)	Para a renovação do registro, devem-se apresentar dados de farmacovigilância, que poderão ser requisitados pela Anvisa antes dos prazos definidos.
RDC nº 198, de 29 de maio de 2003⁸⁵ (DOU de 6 de janeiro de 2004) – art. 6º	Estabelece que todos os medicamentos novos são de venda sob prescrição médica, sujeitos à reavaliação do enquadramento na categoria de venda no momento de sua renovação, de acordo com dados de farmacovigilância.
RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003⁸⁶ (DOU de 12 de novembro de 2003) – cap. 2, item 23 e cap. 3 do anexo (Regulamento técnico)	Determina que o desempenho da reavaliação do registro de medicamento probiótico será condicionada a parecer favorável sobre o produto, emitido pela área de farmacovigilância da Anvisa, além de incluir, na documentação para o registro do medicamento, a apresentação do relatório de farmacovigilância, de acordo com a legislação em vigor, atualizado com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto, quando aplicável.
RE nº 91, de 18 de março de 2004⁸⁷ (DOU de 18 de março de 2004) – item 2.2.4 do anexo (Regulamento técnico)	Estabelece que, em caso de diminuição do prazo de validade, deve ser apresentado relatório de farmacovigilância ou teste de estabilidade de longa duração.
RDC nº 233, de 17 de agosto de 2005⁸⁸ (DOU de 22 de agosto de 2005) – cap. 3, item 8 do anexo (Regulamento técnico)	Determina que o fabricante deve dispor de um sistema de registro e estatística para estudo de farmacovigilância e que, quando houver experiência clínica, os dados farmacocitológicos podem ser substituídos por estudos de farmacovigilância ou ensaios clínicos.
RDC nº 16, de 2 de março de 2007⁸⁹ (DOU de 5 de março de 2007) – seção V, item 1.3 do anexo I (Regulamento técnico)	Define que, para medidas pós-registro envolvendo contraceptivos, hormônios endógenos e inibidores de enzimas, a empresa detentora deve apresentar relatório semestral de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica do medicamento. Para a renovação de registro de medicamento genérico, a empresa deve incluir na documentação relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica do medicamento.
RDC nº 17, de 2 de março de 2007⁹⁰ (DOU de 5 de março de 2007) – seção III, item 4 e seção IV, item 1.12 do anexo (Regulamento técnico)	Define que, para medidas pós-registro envolvendo contraceptivos, hormônios endógenos e inibidores de enzimas, a empresa detentora deve apresentar relatório semestral de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica do medicamento. Para a renovação de registro de medicamento similar, a empresa deve incluir na documentação relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica do medicamento.

(Continua)

Tabela 33.1 Principais normas que fazem referência à farmacovigilância no Brasil

NORMAS	DEFINIÇÕES
Portaria nº 802, de 8 de outubro de 1998* (DOU de 7 de abril de 1998) – art. 2º do anexo II	Define que, em caso de reclamações, observações e reações adversas, os distribuidores devem imediatamente separar o lote e comunicar ao detentor do registro e a autoridade sanitária.
Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999* (DOU de 13 de fevereiro de 1999) – art. 5º	Define que a autoridade sanitária local deve estabelecer mecanismos para a farmacovigilância dos medicamentos à base de substâncias que constam nas listas da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 ⁴⁸ e atualizações, instituído um modelo específico de ficha de farmacovigilância para os medicamentos reincidentes de uso sistêmico e de formulário de notificação de suspeita de reação adversa.
Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001* (DOU de 11 de outubro de 2001)	Altera o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, ⁴⁹ que regulamenta a Lei nº 6.360/76, ⁵⁰ incluindo a farmacovigilância nas ações de vigilância sanitária como forma de investigar os efeitos que comprometem a segurança, a eficácia ou a relação risco-benefício de um produto e ainda a fiscalização dos estudos realizados com medicamentos novos, principalmente na fase de estudos clínicos em seres humanos (art. 148, § 4º).
RDC nº 136, de 29 de maio de 2003* (DOU de 2 de junho de 2003) – seção III, item 4 do anexo (Regulamento técnico)	Para a renovação do registro, devem-se apresentar dados de farmacovigilância que poderão ser requisitados pela Anvisa antes dos prazos definidos.
RDC nº 138, de 29 de maio de 2003* (DOU de 6 de janeiro de 2004) – art. 6º	Estabelece que todos os medicamentos novos são de venda sob prescrição médica, sujeitos à reavaliação do enquadramento na categoria de venda no momento de sua renovação, de acordo com dados de farmacovigilância.
RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003* (DOU de 12 de novembro de 2003) – cap. 2, item 23 e cap. 3 do anexo (Regulamento técnico)	Determina que o deferimento da reavaliação do registro do medicamento proibido está condicionado a parecer favorável sobre o produto, emitido pela área de farmacovigilância da Anvisa, além de incluir na documentação para o registro do medicamento, a apresentação do relatório de farmacovigilância, de acordo com a legislação em vigor, atualizado com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto, quando aplicável.
RE nº 91, de 16 de março de 2004* (DOU de 18 de março de 2004) – item 2.2.4 do anexo (Regulamento técnico)	Estabelece que, em caso de diminuição do prazo de validade, deve ser apresentado relatório de farmacovigilância ou teste de estabilidade de longa duração.
RDC nº 233, de 17 de agosto de 2005* (DOU de 22 de agosto de 2005) – cap. 3, item 8 do anexo (Regulamento técnico)	Determina que o fabricante deve dispor de um sistema de registro e estatística para estudo de farmacovigilância e que, quando houver experiência clínica, os dados farmacotoxicológicos podem ser substituídos por estudos de farmacovigilância ou ensaios clínicos.
RDC nº 16, de 2 de março de 2007* (DOU de 5 de março de 2007) – seção V, item 1.3 do anexo I (Regulamento técnico)	Define que, para medidas pós-registro envolvendo contraceptivos, hormônios endógenos e minussupressores genéris no Brasil, a empresa detentora deve apresentar relatório semestral de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica do medicamento. Para a renovação de registro de medicamento genérico, a empresa deve incluir na documentação relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica do medicamento.
RDC nº 17, de 2 de março de 2007* (DOU de 5 de março de 2007) – seção III, item 4 e seção IV, item 1.12 do anexo I (Regulamento técnico)	Define que, para medidas pós-registro envolvendo contraceptivos, hormônios endógenos e minussupressores similares nas formas farmacêuticas não isentas do estudo de biodisponibilidade relativa, a empresa detentora deve apresentar relatório semestral de reações adversas e ineficácia terapêutica do medicamento. Para a renovação de registro de medicamento similar, a empresa deve incluir na documentação relatório de incidência de reações adversas e ineficácia terapêutica do medicamento.

(Continua)

Tabela 33.1 Principais normas que fazem referência à farmacovigilância no Brasil (continuação)

RDC nº 26, de 30 de março de 2007* (DOU de 2 de abril de 2007) – item 2.2 do anexo III	Obriga o fabricante a apresentar relatório de farmacovigilância ou estudo de estabilidade de longa duração em caso de diminuição do prazo de validade do medicamento.
RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007* (DOU de 9 de outubro de 2007) – item 3.3.1 do anexo I	Define como atribuição do fabricante, na farmácia de manipulação, participar de estudos de farmacovigilância e informar às autoridades sanitárias a ocorrência de reações adversas e/ou interações medicamentosas não previstas.
RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009* (DOU de 18 de agosto de 2009) – art. 5º	Estabelece que o farmacêutico deve contribuir para a farmacovigilância, noticiando a ocorrência ou a suspeita de evento adverso ou queixa técnica às autoridades sanitárias.
RDC nº 47, de 9 de setembro de 2009* (DOU de 9 de setembro de 2009) – art. 15	Determina que a Anvisa pode exigir alterações nos textos de bulas, sempre que julgar necessário, por informações juvenis da farmacovigilância, visando ao esclarecimento dos pacientes e profissionais de saúde e a segurança no uso dos medicamentos.
RDC nº 60, de 26 de novembro de 2009* (DOU de 27 de novembro de 2009) – art. 14	Estabelece que as notificações de eventos adversos devem especificar, da forma clara quanto se tratar de medicamentos registrados e comercializados ou de amostras grátis.
RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009* (DOU de 23 de dezembro de 2009) – art. 29 e art. 37, inciso IX	Inclui na documentação para o registro de radiofármacos a apresentação de relatório de farmacovigilância atualizado, de acordo com a legislação em vigor, com dados obtidos de estudos clínicos e da comercialização do produto em outros países, quando aplicável. Para a renovação do registro, devem-se apresentar dados de farmacovigilância, que poderão ser requisitados pela Anvisa antes dos prazos definidos.
RDC nº 14, de 31 de março de 2010* (DOU de 5 de abril de 2010) – art. 29, inciso VI e § 3º	Inclui na documentação para a renovação do registro de medicamentos fitoterápicos a demonstração da existência de um sistema de farmacovigilância na empresa para monitoração de falhas terapêuticas e efeitos colaterais indesejáveis, de acordo com legislação específica, e o envio do relatório de farmacovigilância acompanhado das fichas preenchidas de notificação de eventos adversos, caso estes tenham sido relatados.
RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010* (DOU de 17 de dezembro de 2010) – art. 23, § 1º, art. 29 e art. 30, incisos XIV e XX	Inclui na documentação para o registro de produtos biológicos novos e produtos biogênicos a apresentação de dados de farmacovigilância atualizados, de acordo com a legislação sanitária vigente, obtidos por meio de estudos clínicos e da comercialização do produto, quando aplicável, além de relatório de farmacovigilância, plano de farmacovigilância e plano de minimização de risco. Estabelece também que, caso o registro seja concedido pela Anvisa com estudos de fase III em andamento, a segurança e a eficácia deverão ser monitoradas e avaliadas continuamente, no Brasil, pelo sistema de farmacovigilância da empresa detentora, atendendo à legislação vigente.
RDC nº 24, de 14 de junho de 2011* (DOU de 17 de junho de 2011) – art. 3º, § 2º	Determina que, para comprovação de segurança e eficácia pela tradicionalidade de uso do medicamento específico, devem-se apresentar o documento de descrição do sistema de farmacovigilância (DSSV) e o relatório periódico de farmacovigilância (RFP) para o medicamento, de acordo com a regulamentação sanitária em vigor.
RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011* (DOU de 22 de setembro de 2011) – art. 11º, incisos II e III	Inclui na documentação para a renovação de registro de produto biológico a apresentação do relatório de farmacovigilância e do plano de minimização de risco, conforme RDC nº 4/2009 e suas posteriores atualizações.

registrado na Anvisa. Pode incluir diferenças na indicação, na faixa etária/peso, na dose, na frequência, na apresentação ou na via de administração.*⁴²

• **Queixa técnica:** qualquer suspeita de alteração ou irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais que

* Essa situação é frequente quando envolve o tratamento de

pacientes pediátricos, devido à deficiência de estudos clínicos nessa população.⁴⁹

presença de moléculas menos ativas ou até mesmo inativas.⁷²

Classificação das reações adversas a medicamentos

Devido à sua importância no âmbito da farmacovigilância, as reações adversas aos medicamentos (RAMs) são classificadas quanto ao tipo, à gravidade, à previsibilidade e à severidade.

Classificação quanto ao tipo

Podem-se classificar as reações adversas, de maneira geral, em reações do tipo A e em reações do tipo B.

As reações adversas do tipo A são mais comuns e estão relacionadas ao mecanismo de ação do fármaco, tendo relação direta com a dose do medicamento administrada ao paciente – quanto maior a dose, maior a intensidade da reação. Geralmente, existe uma relação temporal entre a exposição e o efeito, de acordo com as propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas do medicamento. Essas reações são previsíveis e raramente fatais.⁷³

Devido à sua natureza farmacológica, as reações do tipo A geralmente são identificadas em ensaios clínicos e em diversos testes experimentais (estudos com animais ou estudos *in vitro*). Entretanto, muitas reações desse tipo não são facilmente identificadas pelo fato de serem desenvolvidas somente após administração prolongada ao medicamento. Há reações do tipo A que ocorrem em meses ou até anos após a utilização de determinado medicamento – os chamados eventos tardios. Como exemplos, podem ser citadas a discrasia tartria causada pelo uso de antipsicóticos e a ocorrência de câncer relacionada ao uso de outros medicamentos.⁷³

Destaca-se que há diversos estados fisiológicos e patológicos que predisponem ao desen-

volvimento de reações adversas do tipo A, como gravidez, lactação, idade, insuficiência renal e hepática, entre outros.⁷³

As reações provenientes de interações medicamentosas são geralmente classificadas como reações do tipo A, devido ao seu mecanismo farmacológico.⁷³

As reações adversas do tipo B são raras e imprevisíveis, não apresentando relação direta com o mecanismo de ação do fármaco, nem com a dose administrada. Em geral, essas reações são graves e podem ser fatais, sendo muito relevantes do ponto de vista da saúde pública.⁷³

As reações do tipo B são as principais causas de cancelamento do registro de medicamentos no mercado. Porém, é difícil comprovar sua ocorrência em um modelo experimental. Para atribuir essas reações ao uso de um medicamento, deve-se considerar a exposição do paciente ao fármaco e o consumo de que esses eventos são raros. Assim, a notificação voluntária é uma ferramenta muito importante na detecção desse tipo de reação adversa.⁷³

As reações do tipo B podem ser de etiologia imunológica ou não imunológica e ocorrem geralmente em pacientes com uma predisposição desconhecida.⁷⁴

As reações imunológicas foram classificadas por Gell e Coombs de acordo com o mecanismo predominante que explica os sintomas de hipersensibilidade. Essa classificação inclui:⁷⁴

- Reações do tipo I: mediadas por IgE;
- Reações do tipo II: citotóxicas;
- Reações do tipo III: mediadas por imunocomplexos;

610 A regulação de medicamentos no Brasil

podem ou não causar dano à saúde individual e coletiva. São exemplos de situações que podem ser notificadas como queixas técnicas: decisão de empresa sem autorização de funcionamento de empresa (APE), medicamentos sem registro, produtos falsificados e desvios da qualidade de medicamento – comprimido faltando no blister, presença de partículas em medicamentos injetáveis, rótulo ilegível, entre outros.³⁴

• **Uso abusivo:** uso excessivo intencional de um ou mais medicamentos que pode ser persistentemente ou esporádico, acompanhado de efeitos físicos ou psicológicos prejudiciais.³⁴

Possíveis efeitos nocivos com o uso dos medicamentos

• **Evento adverso (EA):** qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não apresenta necessariamente relação causal com esse tratamento.^{34,70}

Por exemplo, o paciente está fazendo uso de determinado medicamento e sofre uma queda. A queda pode ser decorrente apenas de um obstáculo não observado pelo usuário do medicamento ou pode ter sido causada por um efeito secundário ao uso do medicamento, como uma tontura. Assim, a ocorrência pode ou não ter uma relação de causa e efeito com o uso do medicamento. O conceito de evento adverso é amplo, abrangendo diversos problemas relacionados ao uso dos medicamentos.

Caso seja estabelecida uma relação causal entre o uso do medicamento e o fato ocorrido, o evento adverso passa a ser definido da seguinte maneira:

• **Reação adversa ao medicamento (RAM):** qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses geralmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas humanas.^{34,70}

O conceito de RAM, além da noção de causalidade, estabelece a ocorrência de um efeito nocivo ao paciente, não tendo sido este provocado de maneira intencional. Adicionalmente, cita-se o uso do medicamento nas doses preconizadas na bula.

Ao se utilizar o medicamento em doses superiores às recomendadas, os eventos que o paciente apresenta caracterizam outro tipo de evento adverso:

• **Intoxicação medicamentosa:** resposta nociva decorrente do uso, intencional ou não, de um medicamento em doses superiores àquelas geralmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou para modificação de funções fisiológicas.^{34,34}

Outro conceito a ser definido refere-se à não obtenção do efeito terapêutico esperado do medicamento:

• **Inefetividade terapêutica:** ausência ou redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento sob as condições de uso prescritas ou indicadas na bula.³⁴

A inefetividade terapêutica pode ocorrer devido a uma série de fatores, entre eles o desvio da qualidade de medicamentos. Outros fatores que podem causar inefetividade terapêutica do medicamento incluem o armazenamento inadequado, a administração incorreta, a utilização do medicamento em desacordo com a posologia e o tempo de tratamento prescrito, a interação medicamento-sua, as variabilidades individuais do paciente, o uso de produtos falsificados, entre outros.⁷¹ O polimorfismo também pode levar à inefetividade terapêutica devido à possibilidade de

* É importante ressaltar que, mesmo utilizado em doses terapêuticas, o medicamento administrado a um paciente com alterações que resultem em um aumento do nível plasmático do fármaco, como insuficiência hepática e renal, pode também levar à intoxicação medicamentosa; porém, nesse caso, ela não será intencional.

exemplo, é considerada severa quando sua manifestação é intensa. Entretanto, a erupção cutânea só será considerada grave caso se enquadre em um dos critérios de gravidade apresentados.

Essa classificação é útil no caso das reações relacionadas ao uso dos medicamentos oncológicos, por exemplo. Isso porque os pacientes estão sujeitos a várias reações adversas durante o tratamento. Assim, cada reação é classificada em diferentes graus de toxicidade, o que direciona a prioridade de notificação dos eventos por parte dos profissionais de saúde.⁷⁶

MÉTODOS EM FARMACOVIGILÂNCIA

A OMS define um relato de caso em farmacovigilância como

uma notificação relativa a um paciente com um evento adverso (ou teste de laboratório anormal) suspeito de haver sido induzido por um medicamento.⁴

O principal instrumento de um sistema de farmacovigilância é o formulário de notificação. O formulário deve ser simples e objetivo e conter informações básicas sobre o paciente, o evento adverso observado, o(s) medicamento(s) suspeito(s) e aqueles que foram usados concomitantemente e os fatores de risco do paciente, como insuficiência renal e hepática, além dos dados do notificador.⁷⁷

Os sistemas de vigilância podem ser ativos ou passivos, variando de acordo com as características do evento sob vigilância, as características do sistema, os recursos disponíveis e as fontes de informação consultadas.⁷⁸

O método mais utilizado atualmente é a notificação voluntária, um exemplo comum de vigilância passiva. Entre os métodos de vigilância ativa, o mais difundido no Brasil é a monitoração intensiva em hospitais. Outras fontes de informação para a farmacovigilância são os estudos comparativos observacionais, de coorte e de caso-control.^{79,81}

Considera-se a **notificação voluntária** o método básico de investigação em farmacovigilância. Esse método possibilita, de forma prática e contínua, a obtenção de informações sobre as reações adversas de todos os medicamentos comercializados, abrangendo a totalidade da população exposta e sem interferir nos hábitos de prescrição, além de ser uma técnica bastante econômica.⁸²

Em muitos casos, é o único método disponível para gerar sinais de medicamentos comercializados recentemente ou de medicamentos de pouca utilização no mercado. Um conjunto de notificações permite a identificação, por exemplo, de RAMs mais raras (e que podem ser bastante graves), por meio do fortalecimento de uma relação causal, e a geração de uma hipótese. As notificações voluntárias também podem fornecer informações importantes sobre grupos e fatores de risco e acerca de características clínicas de RAMs graves conhecidas.⁶⁹

O sistema de notificação voluntária foi introduzido, em 1964, pelo Reino Unido, por meio do *yellow card* (ficha amarela), sendo logo adotado pelos centros de farmacovigilância em um número cada vez maior de países.⁷⁹ A Tabela 33.2 apresenta alguns exemplos de problemas clinicamente importantes detectados ou confirmados por meio desse método.

Entretanto, esse sistema apresenta algumas limitações, como o desconhecimento do real número de pacientes expostos e os altos índices de subnotificação.^{77,82}

Estima-se que menos de 10% de todas as RAMs graves e de 2 a 4% de todas as RAMs não graves sejam notificadas.⁶⁹ Um estudo canadense identificou quatro obstáculos principais para a notificação de suspeitas de reação adversa.⁸³

- Reações do tipo IV: mediadas por células ou radias.

As reações não imunológicas podem ser classificadas como reações pseudolérgicas, reações idiossincráticas ou reações de intolerância. As reações pseudolérgicas são resultantes da ativação direta dos mastócitos — sem a ocorrência da reação antígeno-anticorpo — por opiáceos, medicamentos à base de vancomicina e contrastes radiológicos. Em geral, essas reações são clinicamente indistinguíveis das reações do tipo I, mas seu mecanismo não envolve a mediação por IgE. Como exemplos, é possível citar a urticária causada pelo uso de morfina ou o broncoespasmo causado pelo uso de ácido acetilsalicílico.⁷⁴

As reações idiossincráticas são reações aberrantes que não podem ser explicadas pelo mecanismo de ação do fármaco e ocorrem em uma porcentagem pequena de indivíduos. A resposta é qualitativa e quantitativamente diferente da resposta normal. Um exemplo clássico de uma idiossincrasia é a hemólise induzida pelo uso de primaquina por pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase.⁷³

As reações de intolerância são aquelas que ocorrem em pacientes que apresentam uma resposta excessiva a uma dose normal do medicamento, devido a um metabolismo mais lento, por exemplo. A resposta é qualitativamente normal, mas quantitativamente excessiva. Como exemplo, pode-se citar zumbido após uma única dose de ácido acetilsalicílico.⁷³

Classificação quanto à gravidade*

As reações adversas podem ser **graves** ou **não graves**. Para fins de farmacovigilância, consideram-se **graves** as reações adversas que:^{1,75}

- causam óbito;

* A classificação quanto à gravidade também se aplica aos demais eventos adversos além da RAM.

- ameaçam a vida;^{**}
- causam hospitalização ou prolongam uma hospitalização já existente;
- causam incapacidade significativa ou permanente; interrupção substancial da habilidade de uma pessoa para realizar as funções de sua vida normal;
- causam anomalia congênita;

= constituem um evento clinicamente significativo: qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitem de intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida ou atendimento hospitalar.

Se a RAM não se enquadrar em nenhum dos critérios apresentados anteriormente, deve ser classificada como não grave.

Classificação quanto à previsibilidade

As reações adversas podem ser **esperadas** ou **inesperadas**. A RAM esperada é aquela cuja natureza ou intensidade está descrita na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país.^{***34}

Uma RAM inesperada ou não descrita é aquela cuja natureza ou intensidade não esteja coerente com as informações que constam na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou no documento de referência de segurança do medicamento, ou, ainda, que não seja condizente com as características do medicamento.³⁴

Classificação quanto à severidade

A classificação de uma RAM quanto à severidade refere-se à sua intensidade. Existe uma conexão entre os conceitos de severidade e gravidade. A ocorrência de uma erupção cutânea, por

** O termo "ameaça à vida" refere-se a um risco de morte no momento da ocorrência da reação.

*** Em alguns casos, a RAM esperada não está citada na bula do medicamento, porém consta no documento de referência de segurança do medicamento elaborado pela empresa, sendo denominada, nesse caso, como uma RAM listada.

em Portugal observou que as intervenções educativas dirigidas a farmacêuticos aumentaram significativamente a quantidade e a relevância, quanto à gravidade e à previsibilidade, das notificações voluntárias de suspeitas de reações adversas enviadas por esses profissionais.⁸⁴ Essas intervenções envolveram realização de *workshops* e contatos telefônicos.

À quantidade da notificação voluntária constitui outra limitação desse método,^{77, 85} uma vez que interfere na avaliação dos dados obtidos sobre a relação risco-benefício dos medicamentos.

Relatos incompletos e não interpretáveis limitam a efetividade de um sistema de notificação voluntária. Uma notificação de má qualidade, aliada à subnotificação, não possibilita que informações acerca do perfil de segurança dos medicamentos sejam agregadas, dificultando, assim, a identificação de sinais e a adoção de medidas em tempo hábil no sentido de assegurar o uso racional e seguro de medicamentos e proteger a saúde da população.⁶⁹ Durante investigação relacionada à heparina contaminada, realizada pela FDA, 13 (2%) das 675 notificações de hipersensibilidade associada ao medicamento foram excluídas por serem consideradas não interpretáveis.⁸⁵

As dificuldades de quantificação e a heterogeneidade dos notificadores são outros problemas relacionados ao método de vigilância passiva.⁷⁹

Já o sistema de vigilância ativo caracteriza-se pela busca ativa de eventos adversos. Os sistemas ativos possibilitam um conhecimento mais aprofundado sobre o comportamento dos eventos adversos, quantitativa e qualitativamente.

Na monitoração intensiva de pacientes hospitalizados, são estudados todos os pacientes que ingressaram em um hospital ou em um serviço da instituição. São registrados os medicamentos utilizados pelo paciente antes e durante a hospitalização, as patologias presentes na entrada e durante a hospitalização, sua evolução, alta, entre outros dados.

Utiliza-se esse método no estudo dos efeitos agudos e subagudos, na detecção de novas interações e na avaliação quantitativa das suspeitas de reação adversa.⁷⁹

Esse método apresenta várias vantagens, como a possibilidade de obter-se informação completa sobre os medicamentos administrados ao paciente com menor probabilidade de erros, uma vez que estes devem constar na prescrição, e a oportunidade de realizar seguimento quase contínuo dos pacientes internados. Além disso, o custo de um estudo realizado em um hospital ou em algumas enfermarias pode ser proporcionalmente menor do que o de um estudo em ambiente extra-hospitalar. Porém, a monitoração intensiva também apresenta desvantagens, como a inclusão apenas de medicamentos utilizados em hospitais, o pequeno tamanho da população estudada de pacientes e a dificuldade na identificação de reações adversas associadas a uso prolongado de determinado medicamento.⁸⁶ Um exemplo de monitoração intensiva bem-sucedida é o Boston Collaborative Drug Surveillance Program, implantado em 1966.^{86, 87}

Muitas instituições realizam a busca ativa de casos, que consiste na coleta de informações durante visitas em enfermarias, entrevistas com médicos, enfermeiras, fisioterapeutas, revisão de prontuários e acompanhamento do paciente. Pode-se realizar a busca na farmácia hospitalar, durante o processo de distribuição de medicamentos e em outros setores do

614 A regulação de medicamentos no Brasil

Tabla 32.2 Exemplos de problemas clinicamente importantes detectados ou confirmados por meio da notificação voluntária

Reação adversa	Medicamento
Anemia aplástica	Clozantemol
Neuropatia miélopática	Clozapina
Síndrome oculomucocutânea	Paclitaxel
Rabdomiólise	Carbamazepina
Necrose hepática	Enoxapirógeno
Artrmia cardíaca fatal	Tetraclina
Artrmia cardíaca	Cisaprida
Colite isquêmica	Alceetron
Durvoespasmo	Fluparolônio
Anemia aplástica	Fenilbutazona
Ironbembolismo	Contraceptivos orais
Hemorragia gástrica	Anti-inflamatórios não esteróides
Colite pseudomembranosa	Lincomicina
Síndrome de Guillain-Barré	Gangliosídeos
Toxicidade hepática	Isoniazida
Distúrbios extrapiramidais	Cinazina
Hipersensibilidade aguda	Acetaminofeno
Filrose	Ergotamina

Fonte: Adaptada de Organização Pan-Americana da Saúde, "Orelho" e Alesso e Herrera.⁷²

- Farmacovigilância é vista como um ideal não realista;
- A autoridade da notificação é percebida como uma entidade virtual e remota;
- Os profissionais de saúde não se sentem preocupados com os riscos associados aos medicamentos utilizados na sua prática;
- Os profissionais de saúde estão incorretos quanto ao seu papel na notificação de efeitos adversos.

A subnotificação pode retardar a identificação de sinais e subestimar a gravidade de um problema.

Várias estratégias de estímulo à notificação são utilizadas pelos centros de farmaco-

vigilância com o objetivo de reduzir as taxas de subnotificação. Entre elas destacam-se o envio de respostas personalizadas aos notificadores, o acesso facilitado aos formulários de notificação, a implementação de sistemas simples de envio das notificações, o *feedback* aos notificadores na forma de artigos em periódicos, a publicação de boletins de reações adversas a medicamentos ou boletins informativos, a participação das equipes dos centros em cursos de graduação e pós-graduação e a colaboração com associações profissionais e em encontros científicos.^{4, 82} A retroalimentação contínua evita que os notificadores percam o interesse pelo trabalho, pois, dessa forma, eles não conhecem o resultado sobre o aproveitamento dos dados enviados.¹⁶ Um estudo realizado

miologia, corresponde a uma probabilidade de ocorrência de um evento, em um determinado período de observação e à incidência cumulativa,⁹³ sendo sempre coletivo, ou seja, remete a uma população. Na Saúde Pública, a aplicação do conceito de risco é também probabilística, mas utilizada para a identificação de grupos populacionais que diferem entre si em relação à probabilidade de desenvolver eventos relativos à saúde.⁹⁴

Pode-se definir o medicamento como produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico,⁹⁵ mas que pode ser um potencial causador de dano, incluindo óbito. Nesse sentido, vários autores citam o medicamento como um dos principais agentes responsáveis por atendimento nas emergências toxicológicas, hospitalização e óbitos em diferentes países, o que o caracteriza como um fator de risco potencial à saúde.⁹⁶⁻¹⁰²

Um dos principais objetivos da farmacovigilância é identificar precocemente sinais de risco à saúde pública, ocasionados por reações adversas graves e desconhecidas relacionadas ao uso de medicamentos. O processo de lidar com incertezas no ambiente do uso de medicamentos no período pós-registro, visando a

aumentar os benefícios e reduzir os riscos, é denominado gerenciamento de risco em farmacovigilância.³⁴

Etapas do gerenciamento de risco

Na Figura 33.1, há um esquema com as etapas do gerenciamento de risco.

NOTIFICAÇÃO

O processo inicia-se a partir do recebimento da informação (notificação) que requer uma avaliação.

De maneira geral, os sistemas de farmacovigilância utilizam um formulário de notificação padronizado, ou quando campos para preenchimento livre ou para a escolha de opções a serem realizadas pelo notificador. O formulário de notificação não pode ser entendido como um instrumento burocrático, pois é uma ferramenta para subsidiar a compreensão da notificação e orientar o processo de avaliação.

No Brasil, a Anvisa adotou um sistema informatizado para receber as suspeitas de eventos adversos e queixas técnicas relacionados ao

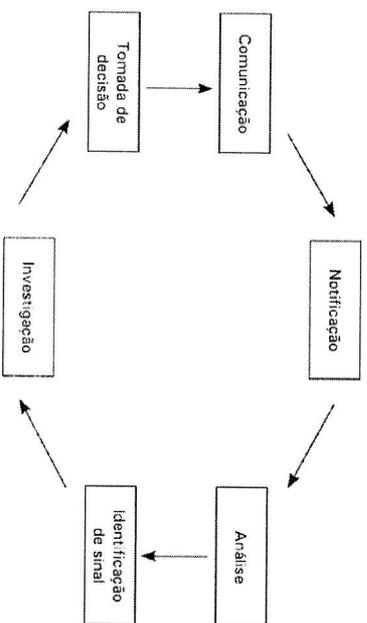


Figura 33.1 Etapas do gerenciamento de risco.

hospital, como clínicas médicas, postos de enfermagem, ambulatório e emergência. O processo ainda pode ser direcionado a pacientes ambulatoriais ou internados, selecionados por meio de critérios predeterminados.⁸⁸

Vários países implementaram sistemas ativos com o objetivo de complementar os métodos convencionais de monitoração de medicamentos. Como exemplos desses sistemas, é possível citar a monitoração de eventos relacionados à prescrição de medicamentos (*prescription event monitoring* [PEM]) na Nova Zelândia, no Reino Unido e no Japão e os sistemas de conexão de registros entre diferentes bases de dados (*record linkage systems*) nos Estados Unidos e no Canadá.^{4,80}

No Brasil, a Anvisa adotou duas estratégias importantes para estimular tanto a vigilância passiva quanto a vigilância ativa dos eventos adversos: a implantação da Rede Sentinela, em 2001, e a criação do Programa Farmácias Notificadoras, em 2005.

Com 191 instituições distribuídas por todo o território nacional, a Rede Sentinela conta com hospitais qualificados e motivados para notificação de suspeitas de reações adversas e queixas técnicas de insumos, medicamentos, saneantes, produtos para saúde e sangue e hemoderivados.^{89,91} A notificação é, de maneira geral, espontânea. Porém, em situações em que é necessário investigar determinado problema relacionado ao uso de um medicamento, os profissionais da área de farmacovigilância da Anvisa realizam uma consulta restrita aos hospitais da rede, solicitando a busca ativa de casos.

O Programa Farmácias Notificadoras conta com estabelecimentos que realizam a atenção farmacêutica e contribuem para a identificação precoce de reações adversas a medicamentos sob prescrição médica, venda livre,

fitoterápicos e isentos de registro. A proposta do programa é que a farmácia, pública ou particular, deixe de ser estabelecimento meramente comercial e agregue o valor de utilidade pública. Para aderir ao projeto, é necessário que as farmácias de vigilância sanitária local e do Conselho Regional de Farmácia (CRF). Além disso, o farmacêutico deve permanecer na farmácia durante todo o horário de funcionamento. Os estabelecimentos credenciados no programa recebem o selo de “Farmácia Notificadora”. O estabelecimento do programa é um estímulo à notificação espontânea realizada pelo profissional farmacêutico.⁹²

PROCESSO DE GERENCIAMENTO DO RISCO EM FARMACOVIGILÂNCIA

Com a função de proteger, promover e defender a saúde, a vigilância sanitária desenvolve diversas ações complexas e complementares bastante significativas para a segurança da saúde da população. Essas ações apresentam certas especificidades em relação às ações de saúde como um todo. São essencialmente preventivas e de natureza regulatória, estando necessariamente entre as competências exclusivas do Estado, pois a este cabe a garantia dos interesses da coletividade. Essas ações articulam-se com a organização do poder, submetendo-se aos princípios jurídicos que regem a Administração Pública, como a legalidade dos atos e a supremacia do interesse público sobre o particular.

As intervenções da vigilância sanitária são norteadas pela noção de risco, sejam riscos reais ou potenciais oriundos dos processos de produção e de consumo, razão pela qual esse componente do sistema de saúde adquire uma feição mediadora entre os interesses da saúde e os interesses econômicos. O “ênfase de risco” está claro na definição de vigilância sanitária incorporada na Lei Orgânica da Saúde.³⁶ O risco é um fenômeno social complexo. No campo da saúde, em especial na epide-

Tabela 33.3 Algoritmo de Naranjo e colaboradores¹⁰⁶ utilizado para determinar a causalidade de reações adversas a medicamentos

Questões	Sim	Não	Desconhecido	Soma
1. Existem notificações conjuntas sob a mesma reação?	+1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do medicamento?	+2	-1	0	
3. A reação melhorou quando o medicamento foi suspenso?	+1	0	0	
4. A reação reafirmou quando o medicamento foi administrado novamente?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (de outro medicamento)?	-1	+2	0	
6. A reação reaparece com a reintrodução de um placebo?	-1	+1	0	
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	+1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	+1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0	
			Total:	

Tabela 33.4 Somatório de escores proposto por Naranjo e colaboradores¹⁰⁶ – resultado da utilização do algoritmo, para determinar a causalidade de reações adversas a medicamentos

Somatório dos escores	Classes de causalidade
9 ou +	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou -	Duvidosa

após a administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído à doença de base ou a outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta clínica após a retirada do medicamento suspeito deve ser razoável. A informação de reintrodução não é necessária para completar essa definição.

Possível: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, que ocorre em uma sequência de tempo razoável, após administração do medicamento, mas que poderia também ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou

substâncias químicas. Pode não haver informação sobre a retirada do medicamento ou ela pode não ser claramente conhecida.

Improvável: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, que ocorre em uma relação de tempo com a administração do medicamento que determina uma improvável relação causal. Quando a causalidade é classificada como improvável, outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes fornecem explicações mais plausíveis do que o medicamento classificado como suspeito.

uso de medicamentos e de outros produtos sob vigilância sanitária – o Notivisa, que pode ser acessado pelos profissionais de saúde liberais ou que trabalham em alguma instituição.

O sistema preconiza a utilização de formulários padronizados para a coleta de dados sobre o problema a ser notificado, dados do paciente, dados do produto e da empresa, além de dados complementares para auxiliar a compreensão do caso. O acesso ao sistema pode ser realizado por meio do portal eletrônico da Anvisa.¹⁰⁸ Devem-se manter as notificações enviadas sob sigilo, e as informações recebidas servirão para subsidiar o SNVS na adoção de medidas regulatórias.

Especificamente para o desenvolvimento das atividades da área de farmacovigilância da Anvisa, interessam as notificações de eventos adversos que envolvam o uso de medicamentos, vacinas e imunoglobulinas. As notificações de queixas técnicas de medicamentos são de responsabilidade da área de inspeção e fiscalização da agência.

AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DAS NOTIFICAÇÕES – CAUSALIDADE

A avaliação consiste em interpretar uma notificação.³⁴ Em geral, a avaliação ocorre em duas etapas: a análise caso a caso dos relatos e a avaliação do conjunto de dados referentes ao mesmo problema.

Na avaliação caso a caso da notificação, o avaliador deve considerar os seguintes aspectos principais: qualidade dos dados da notificação, gravidade, previsibilidade e causalidade.³⁴ Os conceitos de gravidade e previsibilidade já foram apresentados neste capítulo. Aborda-se, a seguir, o conceito de causalidade.

A causalidade refere-se à probabilidade do uso de um medicamento ser a causa da ocorrência de uma reação adversa.¹⁰⁹ Devem-se

considerar os seguintes aspectos durante a avaliação da causalidade:⁷

- O uso do medicamento foi anterior à ocorrência do evento?
- O evento está descrito na bula do medicamento ou na literatura?
- Há outros medicamentos utilizados no mesmo período que podem explicar a ocorrência do evento?
- A doença de base ou o histórico clínico do paciente podem explicar a ocorrência do evento?
- O paciente apresentou melhora após suspensão de uso do medicamento?
- O paciente apresentou piora após a nova administração do medicamento?

A farmacovigilância utiliza alguns algoritmos que apresentam esse raciocínio para a determinação da causalidade dos eventos adversos. Esses algoritmos são compostos por perguntas, e, a cada resposta positiva ou negativa, são atribuídos pontos. Ao final, determina-se a causalidade da reação adversa. O algoritmo de Naranjo (Tabelas 33.3 e 33.4) é um dos mais utilizados em farmacovigilância.

A área de farmacovigilância da Anvisa adota os critérios de causalidade da OMS. As categorias de causalidade, de acordo com a OMS, são descritas a seguir:

Definida: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, que ocorre em um espaço de tempo plausível, após a administração do medicamento, e que não pode ser atribuído à doença de base ou a outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacologicamente ou fenomenologicamente definido, utilizando um procedimento de reintrodução satisfatória, se necessário.

Provável: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, que ocorre em uma sequência de tempo razoável,

mentos também utilizam métodos quantitativos para a geração de sinais.¹⁰⁶

Enquanto a abordagem qualitativa baseia-se em critérios clínicos, epidemiológicos, farmacológicos e regulatórios para a confirmação das hipóteses geradas, realiza-se a abordagem quantitativa com base em ferramentas estatísticas. Assim, uma grande quantidade de informações que, em geral, não seria perceptível em uma análise individual passa a ser evidenciada. Entretanto, é importante ressaltar que um sinal em farmacovigilância é mais do que uma associação estatística – ele consiste em uma hipótese gerada com dados e argumentos favoráveis e contrários. Assim, os sinais detectados pela medida da desproporcionalidade de combinações evento/medicamento são apenas indicadores estatísticos de prováveis problemas reais de segurança, e não necessariamente apresentam relevância médica.¹⁰⁶

Como medidas para o fortalecimento de um sinal, a área de farmacovigilância da Anvisa adota o envio de consulta restrita* às vigilâncias sanitárias estaduais e municipais, a solicitação de colaboração de outras instituições, a consulta ao banco de notificações da OMS (Vigibase), por meio da ferramenta Vigisearch, e a solicitação de informações dos centros internacionais de farmacovigilância em fórum virtual (Vigimed).

INVESTIGAÇÃO

Uma vez detectado um sinal de segurança, os responsáveis são obrigados ética e legalmente a determinar se ele representa um novo risco associado ao medicamento.¹⁰⁷ A investigação consiste no processo sistematizado de exame de fatos e informações para avaliar a possibi-

lidade de que um sinal de segurança seja de fato um problema.³⁴

De forma geral, a investigação em farmacovigilância segue os seguintes aspectos operacionais:^{34,108}

- **Delimitação do problema:** compreende a definição de caso e o processo de busca de informações sobre o produto suspeito em conjunto com o caso. Nessa etapa, realizam-se atividades como a análise da documentação técnica sobre o medicamento e o fabricante (registro do produto, autorização de funcionamento da empresa [AFEP], entre outros), a coleta de dados sobre a cadeia do medicamento, o levantamento do histórico de notificações para identificação de outros casos, a pesquisa em bibliografia de referência, entre outras;
 - **Definição do problema e de causas:** está direcionada para a busca dos efeitos e das características relacionadas ao paciente, bem como o levantamento das prováveis causas. Nessa etapa, realizam-se atividades como a avaliação da história clínica do paciente, a busca de informação sobre o uso de outros medicamentos no período, a realização de *follow up* (contato com o notificador para a busca de informações acerca dos dados relativos à evolução clínica do paciente e outros dados relevantes), entre outras;
 - **Avaliação das causas e dos problemas:** consiste no processamento e na análise dos dados coletados. Os dados coletados devem ser avaliados e reavaliados, nessa etapa, com uma discussão detalhada sobre os argumentos favoráveis e contrários à hipótese.
- Deve-se considerar que tanto as etapas da investigação quanto as etapas do gerenciamento do risco nem sempre são realizadas de forma sequencial, podendo ocorrer várias etapas em um mesmo momento ou até a supressão de algumas delas, conforme a especificidade do caso.

Análise de risco-benefício

Durante a etapa de investigação do risco, cabe à autoridade sanitária realizar uma aná-

Condicional/Não classificador: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, relatado como evento adverso, sobre o qual são essenciais mais dados para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob observação.

Não acessível/Não classificável: um relato que sugere uma reação adversa, mas não pode ser julgado, porque a informação é insuficiente ou contraditória. Essa informação não pode ser suplementada ou verificada.

IDENTIFICAÇÃO DE SINAIS

Pode-se definir um sinal como uma informação sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e o uso de um medicamento, sendo essa relação causal desconhecida ou documentada de forma incompleta. Geralmente, mais de uma notificação é necessária para gerar um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, apenas um relato pode gerar um sinal.⁷⁰ Pode-se incluir também como sinal uma reação adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência.³⁷

Os sinais são úteis não apenas na identificação de reações adversas, mas também na verificação de qualquer evento adverso relacionado ao uso de um medicamento. Vários casos de infetividade terapêutica de um mesmo lote, por exemplo, podem indicar um desvio da qualidade do produto.

O processo de detecção de associações desconhecidas entre a exposição a um medicamento e a ocorrência de um evento adverso constitui um dos principais desafios da farmacovigilância.¹⁰⁶ Esse processo segue as seguintes etapas:¹⁰⁴

- Geração do sinal: primeira suspeita de uma possível associação entre a exposição a um medicamento e a ocorrência de um evento adverso (período de latência):

- Acúmulo de dados que reforçam o sinal (fortalecimento do sinal);
- Confirmação do sinal: período em que a associação é confirmada, explicada e quantificada.

A confirmação de um sinal pode ser fortalecida quando a associação entre o uso de determinado medicamento e a ocorrência de um evento passa a repetir-se em diferentes hospitais, municípios e unidades federais. Realiza-se essa reafirmação ainda com a combinação de experiências notificadas em vários países. Nesse sentido, a colaboração internacional e o acompanhamento das ações regulatórias de agências internacionais são componentes fundamentais no processo de monitoração da segurança de medicamentos.

Os sinais em farmacovigilância podem ser classificados em sinais qualitativos ou quantitativos. Os sinais qualitativos são aqueles gerados a partir de uma descrição de eventos adversos que não se reporta a um denominador comparativo. Trata-se de uma percepção do aumento do número de casos notificados ou da percepção de que determinado(s) caso(s) possuí(m) relevância para a segurança dos pacientes, devido à natureza, à gravidade ou à especificidade.

Os sinais quantitativos são gerados a partir da observação do aumento da frequência de eventos adversos em populações. Assim, há uma relação entre o número de casos recebidos e um denominador, que pode ser a quantidade do medicamento distribuída pela empresa farmacêutica em um determinado período, por exemplo. Com base na informação sobre a quantidade de medicamento distribuída, pode-se estimar o número de pacientes expostos ao medicamento. Esses sinais podem ser obtidos em grandes bancos de dados de notificações espontâneas que utilizam sistemas estatísticos automatizados para a identificação de possíveis relações entre os medicamentos e a ocorrência de eventos adversos. Os estudos de segurança de medica-

* É uma comunicação geralmente feita a partir da Vigilância Sanitária em sua área de abrangência para promover a busca de um evento adverso, retroalimentando o sistema e visando à geração ou ao fortalecimento de uma hipótese (sinal), quando necessário. Possui natureza restrita para evitar alarmas e crises precipitadas.³⁴

Um sistema de farmacovigilância eficiente, com capacidade de gerar sinais de segurança e gerenciar os riscos que estes representam, é de extrema importância na prevenção de problemas relacionados a medicamentos.

Tomada de decisão

A tomada de decisão pode ocorrer em qualquer uma das etapas do processo de gerenciamento do risco, com base nos resultados da investigação, e abrange os seguintes aspectos:^{94,108}

- Definição e implantação das medidas sanitárias cabíveis: alteração na bula; divulgação de alertas e informes; restrição da comercialização do medicamento; suspensão da comercialização; cancelamento do registro do medicamento, entre outras;
- Monitorização e avaliação do impacto das medidas sanitárias aplicadas;
- Revisão da decisão original e adoção de decisões adicionais, caso necessário;
- Elaboração de relatórios de conclusão parcial e final.

Comunicação

Segundo Rangel-S,⁹⁴ a comunicação do risco é definida como “um processo iterativo de troca de informações entre indivíduos, grupos e instituições”. Ao ser aplicada para a promoção e a proteção da saúde, deve ser considerada a percepção do risco, informada por um conjunto confluyente da mídia, dos amigos, dos familiares e dos serviços de saúde e que influi na sua aceitação ou rejeição. Uma vez que a percepção do risco pelos subgrupos sociais afeta a comunicação, esta passa a não envolver apenas a adequação de linguagem, mas, sobretudo, a negociação de entendimentos.⁹⁴

Com o objetivo de discutir e estabelecer diretrizes para a comunicação da informação sobre segurança de medicamentos,

realizou-se, em setembro de 1997, a Conferência Internacional sobre Desenvolvimento de Comunicações Efetivas em Farmacovigilância, em Érice, Sicília, que contou com a participação de profissionais de saúde, pesquisadores, membros da academia, escritores da mídia, representantes da indústria farmacêutica, reguladores de medicamentos, pacientes, advogados, consumidores e organizações internacionais de saúde de 30 países. A partir dessa conferência, surgiu, então, a declaração de Érice.¹¹¹

A comunicação em farmacovigilância refere-se, na sua essência, a algum tipo de avaliação de risco-benefício, motivo pelo qual é considerada de difícil execução, uma vez que essa avaliação depende do contexto e envolve, na maioria dos casos, comparações, principalmente entre semelhantes. Além disso, com frequência, a atenção é desviada para o risco (direcionador do risco), fazendo com que o verdadeiro equilíbrio seja perdido.¹¹²

As responsabilidades na comunicação em farmacovigilância são divididas entre muitos atores, incluindo indústrias farmacêuticas, governo, profissionais de saúde, escolas médicas, população e a mídia, conforme a Tabela 33.5.

Para que seja estabelecida uma comunicação efetiva, é necessário responder às seguintes perguntas:¹¹²

- Quem são os atores?
- Quem é o público-alvo?
- Quais são suas percepções?
- Quais são os objetivos e a urgência da mensagem?
- Qual meio é o mais apropriado (p. ex., internet, mídia impressa, TV, rádio)?

Existem dois métodos para confirmar a efetividade da comunicação:¹¹⁴ obter evidências antes e após o recebimento da mensagem (pesquisa, observação, monitoramento) e perguntar aos atores receptores sobre o efeito da comunicação.

lise de risco-benefício do medicamento para a tomada de decisão. Assim, se os riscos associados ao uso de um medicamento passam a superar os benefícios, é esperado que a vigilância sanitária seja rápida em suas ações a fim de minimizar o risco a que a população está exposta.

A avaliação de risco-benefício é geralmente realizada ao final de etapa de investigação, quando o máximo de informações foi obtido, com o objetivo de auxiliar na análise dessas informações do ponto de vista da segurança do medicamento e de subsidiar a tomada de decisão por parte da agência reguladora.

Para a avaliação do risco, podem-se utilizar parâmetros como a gravidade, a duração e a incidência de um evento. Já a avaliação do benefício deve considerar a efetividade do uso do medicamento no tratamento da doença e a existência de tratamentos alternativos para a mesma indicação terapêutica. Caso necessário, o benefício também pode ser expresso separadamente para cada indicação do medicamento. Uma comparação com grupo-controle (pacientes não tratados com o medicamento) também é possível.¹⁰⁹

Em resumo, deve-se avaliar a gravidade da doença versus o grau de melhoria esperado com a utilização do medicamento; a duração da doença versus a diminuição do tempo com o tratamento e a incidência da doença versus a incidência de melhora com o medicamento. Em um exemplo de situação hipotética, tem-se que eventos adversos poderiam ser administráveis para um medicamento eficaz em doenças neoplásicas, mas seriam inadmissíveis caso o mesmo medicamento fosse utilizado em cefaleias.⁸²

Na avaliação de risco-benefício efetuada em âmbito nacional, a Anvisa reúne o máximo de informações possíveis acerca dos

benefícios e dos riscos do medicamento, analisando o conjunto de notificações recebidas, avaliando os relatórios periódicos de farmacovigilância do(s) produto(s) envolvido(s) e buscando informações emitidas por outras agências (p. ex., alertas, informes) ou estudos epidemiológicos publicados (finalizados e em andamento). Dever-se considerar o número informado de pacientes expostos; o número de unidades comercializadas; as alternativas terapêuticas registradas, levando-se em conta os preços praticados no mercado; a ocorrência de eventos adversos graves e de eventos relacionados ao sinal gerado; as informações obtidas a partir de uma possível investigação (p. ex., laudo de análise fiscal, termo de vistoria do estabelecimento); o perfil epidemiológico da doença tratada, entre outros.

É importante ressaltar que o conhecimento acerca da utilização dos medicamentos recentemente lançados no mercado é limitado. Uma reavaliação da relação de risco-benefício é necessária à medida que aumenta o conhecimento sobre a efetividade e os eventos adversos relacionados ao medicamento, o que pode causar uma mudança no seu perfil de segurança. Esta poderá estar relacionada a uma maior evidência dos riscos à medida que o medicamento tem seu uso ampliado ou, até mesmo, a um novo benefício antes não observado. Na comparação entre risco e benefício de dois ou mais medicamentos ou tratamentos, devem-se avaliar possíveis alterações no status de comercialização* do medicamento ocorridas desde seu registro, sobretudo quando um já é bem utilizado e o outro é novo. Para o medicamento mais antigo no mercado, os riscos são mais conhecidos, o que resulta em um perfil mais completo e claro dos eventos adversos.¹¹⁰

* São exemplos de status de comercialização do medicamento venda livre, venda sob prescrição médica, venda com restrição de receita. É determinado pela Anvisa no momento da concessão do registro do medicamento, podendo ser alterado após avaliação do seu perfil risco-benefício.

A FARMACOVIGILÂNCIA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Recentemente, iniciativas em vários países criaram diretrizes e regras para as boas práticas de farmacovigilância, as quais visam a melhorar os procedimentos para coleta, processamento, avaliação e distribuição dos dados, além de proteger os interesses dos pacientes e da saúde pública.¹¹⁶

Em 2009, a Anvisa fortaleceu as ações e as boas práticas de farmacovigilância por meio da publicação da RDC nº 4/2009,⁴¹ que instituiu as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos, e por meio da publicação da IN nº 14/2009,⁴² que estabeleceu a publicação dos guias de farmacovigilância. Essas normas visam a complementar o processo de captação de informações, uma vez que a notificação de reações adversas e a elaboração de relatórios periódicos de farmacovigilância passam a ser compulsórias para os detentores de registro de medicamentos.

Mais do que o repasse dessas informações para a autoridade sanitária, a empresa detentora do registro de medicamentos deve apresentar um sistema de farmacovigilância capaz de monitorar a segurança dos produtos registrados no mercado. Além disso, deve determinar um profissional de saúde de nível superior com capacidade técnica para ser responsável pela farmacovigilância de seus produtos e para ser um contato com a autoridade sanitária. A norma estabelece diversos suportes e atividades em farmacovigilância que devem ser realizados pela empresa, entre as quais é possível citar:⁴³

- Existência de um sistema para o registro sistematizado, atualizado e rotineiro de atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos recebidas;
- Codificação, avaliação de gravidade, causalidade e previsibilidade das suspeitas das reações adversas recebidas;

- Realização de contato com o notificador para a complementação de dados ou verificação das informações (*follow up*);
- Envio das notificações à autoridade sanitária, em prazos estabelecidos (7 dias para os óbitos e 15 dias para os demais eventos graves);
- Arquivo sistemático das notificações, de forma a possibilitar rastreabilidade e acesso rápido às informações;
- Realização de procedimentos que visem à identificação de sinais de segurança;
- Produção de relatórios periódicos de farmacovigilância e planos de farmacovigilância de seus produtos;
- Elaboração de planos de minimização de risco de forma voluntária ou de acordo com solicitação da autoridade sanitária;
- Realização de ações de autoinspeção em farmacovigilância.

Para fins de organização interna e de comprovação da existência de um sistema de farmacovigilância efetivo, a empresa deve elaborar e disponibilizar documentações completas que abranjam todos os procedimentos e atividades, já que, de acordo com a RDC nº 4/2009,⁴¹ a empresa pode ser submetida, a qualquer momento, a uma inspeção em farmacovigilância pela autoridade sanitária. A inspeção realizada pelo SNVS consiste em análise documental, entrevistas e revisão da base de dados para avaliação do cumprimento das exigências legais, podendo resultar em advertências e orientações à empresa, em restrições de uso ou até mesmo no cancelamento do registro de medicamentos.⁴²

RELATÓRIO PERIÓDICO DE FARMACOVIGILÂNCIA

O relatório periódico de farmacovigilância (RPF) é um documento que apresenta os dados atualizados relativos à segurança dos medicamentos, obtidos tanto no Brasil como em outros países, acompanhados de suas respectivas análises do perfil de risco-benefício, realizadas pela empresa detentora

624 A regulação de medicamentos no Brasil

Tabela 33.5 Responsabilidades dos atores envolvidos na comunicação do risco em farmacovigilância

Governo	Profissionais da saúde	Paciente/consumidor
<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer informação (boletins sobre medicamentos, formulário nacional, centro de intoxicação/informação sobre medicamentos) • Legislação 	<ul style="list-style-type: none"> • Produzir informação independente para publicação • Ser crítico 	<ul style="list-style-type: none"> • Reunir consumidores para informar sobre o uso racional de medicamentos • Fornecer informação-alvo para grupos específicos de pacientes
Indústrias farmacêuticas <ul style="list-style-type: none"> • Adetr à legislação sobre propaganda e promoção • Nenhuma promoção distorcida • Realizar ensaios clínicos informativos, não promocionais • Fornecer informação atualizada aos profissionais e à população 	Escalas médias <ul style="list-style-type: none"> • Incluir no currículo, interpretação de ensaios clínicos; avaliação de risco benefício; uso racional de medicamentos; comunicação com os pacientes; treinamento de farmacologistas e farmacêuticos clínicos 	Mídia <ul style="list-style-type: none"> • Preocupar-se com as consequências das histórias • Verificar a validade da história antes da publicação • Ter recuo de agir como porta-voz em uma campanha promocional

Fonte: Adaptada de Ham.¹¹³

Em termos legais, as determinações para a comunicação aos consumidores referentes ao recolhimento de medicamentos no Brasil estão previstas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55, de 17 de março de 2005,¹¹⁵ em seus artigos 6º e 7º. Conforme essa resolução, o recolhimento pode ocorrer tanto voluntariamente pelo fabricante quanto por determinação da Anvisa, quando houver hipótese de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravou ou consequência à saúde, bem como por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e à eficácia.¹¹⁵ Ainda segundo a resolução, o detentor do registro de medicamento deve veicular mensagem de alerta expressa de maneira compreensível aos consumidores, informando sobre a ocorrência dos lotes envolvidos, de acordo com a classificação de risco estabelecida no próprio regulamento. Essa mensagem também pode ser referente ao cancelamento de registro de medicamentos.

A área de farmacovigilância da Anvisa utiliza, atualmente, dois principais tipos de comunicação: o alerta e o informe. No âmbito da área, um alerta constitui-se em uma informação sobre a segurança de um medicamento referente a determinado even-

to grave, que necessita de divulgação rápida e ampla, podendo estar relacionada a uma medida regulatória que precisa ser divulgada, sinal ou agrupamento, entre outros. Já o informe refere-se a uma informação sobre medicamento relacionada a evento que necessita de divulgação ampla, porém não urgente, que pode estar relacionada a notificações de eventos adversos e queixas técnicas recebidas pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária; alteração de texto de bula; alertas, informes e boletins divulgados por agências reguladoras internacionais; artigos científicos publicados em revistas idôneas; entre outros.

Outros documentos podem ser elaborados para divulgar informações sobre segurança de medicamentos, como comunicados, notas, ofícios ou *press releases*, geralmente notícias que devem ser esboçadas junto à população, à mídia ou aos profissionais de saúde. Também podem ser elaborados boletins periódicos para divulgação de informações científicas ou de interesse sanitário. Além disso, há um espaço no portal eletrônico da agência destinado à divulgação das cartas das indústrias aos profissionais de saúde, que podem ser elaboradas de forma voluntária ou por exigência da Anvisa.

lância, o plano de minimização do risco deve apresentar uma proposta com base em métodos farmacocinéticos quando existir a necessidade de avaliação de pontos críticos relacionados à segurança do medicamento. Outros métodos podem ser utilizados, como elaboração de material informativo e de educação, restrição de uso e controle de dispensação do medicamento, exigência de consentimento informado e programas de acesso restrito e registro de pacientes. A empresa deve explicar como irá avaliar a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos.^{41,42}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram muitos os avanços da farmacovigilância no País, especialmente na Anvisa. Contudo, ainda há desafios a serem enfrentados a fim de se alcançar a efetiva monitoração da segurança dos medicamentos disponibilizados à população brasileira e a promoção do seu uso racional. São citados, a seguir, alguns deles:

- **Farmacovigilância:** Um estudo recente revelou que, entre janeiro de 1999 e março de 2009, a Anvisa recebeu 77 notificações de eventos adversos associados a fitoterápicos.¹¹⁷ Apesar das limitações envolvidas no estudo, o resultado evidenciou, segundo os autores, a necessidade de fortalecimento do sistema de farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. Outros fatores reforçam essa necessidade, como a publicação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS)¹¹⁸ e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.¹¹⁹ A última visa à ampliação de opções terapêuticas oferecidas aos seus usuários, com garantia de acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e outros serviços relacionados à fitoterapia, com segurança, eficácia e qualidade.
- **Farmacovigilância na pediatria:** A grande maioria dos medicamentos utilizados hoje em crianças foi estudada apenas em adultos, jovens

e de meia-idade. As diferenças farmacológicas existentes entre os indivíduos estudados e as crianças podem explicar resultados inesperados do tratamento, incluindo as reações adversas.¹²⁰ As limitações dos estudos clínicos geram uma realidade preocupante no que diz respeito à disponibilidade de medicamentos para uso pediátrico, levando ao uso inapropriado dos produtos comercializados, representado, principalmente, pelos usos não licenciado e *off-label*, que podem contribuir para o aparecimento de reações adversas.^{121,122} Considerando esse cenário, a OMS recomendou a adoção de algumas medidas, como a implantação da vigilância pós-comercialização dos produtos na pediatria,⁶⁹ ação ainda não realizada pela Anvisa. Em 2007, a União Europeia publicou um guia para a realização da farmacovigilância para medicamentos utilizados pela população pediátrica.¹²³

- **Monitoramento do uso *off-label*:** O formulário de notificação disponível atualmente possibilita o monitoramento apenas dos casos de uso *off-label* quando associados ao aparecimento de eventos adversos adriados dessa prática. Dois casos importantes geraram comunicações do risco pela Anvisa,^{124,125} porém é necessária a adoção de estratégias específicas de monitoramento como a inclusão de ações afins nos planos de farmacovigilância e de minimização do risco encaminhados pelos detentores de registro de medicamentos e a sensibilização dos prescritores quanto aos riscos envolvidos no uso *off-label*.

- **Erro de medicação:** Entre dezembro de 2005 a abril de 2008, foram recebidas, pela Anvisa, 141 notificações de erro de medicação, sendo a causa mais frequentemente relatada a distração.¹²⁶ Entretanto, até o momento, nenhuma medida sanitária foi gerada, talvez pelo fato de a maioria dos problemas terem ocorrido apenas em nível local, relacionado à prática no estabelecimento. A notificação deve ser estimulada para que sejam gerados sinais específicos associados a problemas preventíveis. Além disso, é necessária a incrementação da comunicação do risco, de forma a permitir o compartilhamento de experiências. Dessa forma, novas ocorrências de erros poderão ser evitadas.

626 A regulamentação de medicamentos no Brasil

ra do registro. No documento, deve conter os seguintes elementos:⁴²

- Introdução: apresentação breve dos dados dos medicamentos e comparação com os dados e os relatórios anteriores;
- *Sinops* do registro do medicamento no mundo; atualizações das medidas regulatórias ou ações tomadas pelos detentores de registro por motivo de segurança; suspensão de comercialização, cancelamento de registro, indenização, distribuição, suspensão dos ensaios clínicos, modificação na posologia; mudança da população-alvo ou indicação de uso, mudança na formulação;
- Alterações nos documentos de referência sobre segurança do medicamento;
- Grau de exposição dos pacientes ao medicamento;
- Apresentação e discussão do histórico dos casos individuais;
- Estudos complementares realizados pela empresa que sejam capazes de gerar novas informações sobre a segurança do medicamento;
- Outras informações relacionadas à eficácia e sobre o plano de farmacovigilância ou o plano de minimização de risco, informações relevantes identificadas após o fechamento dos dados;
- Avaliação geral de segurança do medicamento pela empresa.

A apresentação do RPF pela empresa detentora do registro aplica-se aos medicamentos novos (nova entidade molecular), nova indicação e ampliação de uso, bem como aos demais medicamentos na renovação do registro.⁴²

A periodicidade de elaboração do RPF, estabelecida na RDC n.º 4/2009,⁴¹ é a seguinte:

- A cada seis meses, nos primeiros dois anos da concessão de registro;
- A cada ano, nos três anos seguintes à concessão de registro, até a primeira renovação (que ocorre após cinco anos);
- A cada cinco anos após a primeira renovação do registro.

A avaliação do RPF por parte da autoridade sanitária pode identificar mudanças no perfil de segurança do medicamento, as quais podem gerar alterações no registro ou até mesmo a retirada do produto do mercado.

PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA E PLANO DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO

Segundo a RDC n.º 4/2009,⁴¹ as empresas devem apresentar à autoridade sanitária um plano de farmacovigilância (PV) para os medicamentos novos registrados no mercado. Esse documento também pode ser exigido nos casos em que são realizadas alterações significativas no registro do medicamento ou quando um dano inesperado for identificado.^{41,42}

Caso as medidas propostas no plano de farmacovigilância não sejam suficientes para lidar com os riscos identificados, potenciais ou desconhecidos, torna-se necessária a elaboração de um plano de minimização de risco (PMR).

Ambos os documentos devem apresentar uma seção inicial denominada especificação de segurança, a qual consiste em um resumo do perfil de segurança conhecido do produto, incluindo dados de exposição de estudos clínicos e de uso pós-comercialização.

O plano de farmacovigilância deve descrever as atividades de farmacovigilância rotineiras realizadas pelo detentor de registro para o monitoramento da segurança do medicamento. Além disso, deve documentar medidas específicas utilizadas no monitoramento dos riscos identificados e potenciais.

Já o plano de minimização do risco tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos identificados no período pós-registro ou o acompanhamento de riscos conhecidos em populações anteriormente estudadas. Também é aplicável em situações em que o produto será utilizado de uma forma que não foi estudada adequadamente no período pré-registro. Além da rotina em farmacovigi-

- who programme for international drug monitoring, with year of joining [Internet]. Uppsala: UMC; 2012 [capturado em 6 jan. 2012]. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&km1=7347&km2=7252&km3=7322&km4=7442>.
22. The Uppsala Monitoring Centre. WHO global database reaches 7 million [Internet]. Uppsala: UMC; 2011 [capturado em 6 jan. 2012]. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=105196&km1=7347&km2=7489&newsId=105956>.
23. Brasil. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências. Diário Oficial da União. 24 set 1976;Seção 1:12647.
24. Brasil. Portaria nº 577, de 20 de dezembro de 1978. Recomenda à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde que para cumprimento ao disposto no inciso XIV do artigo 23 do regimento aprovado pela Portaria Ministerial nº 204, BSB, de 4 de maio de 1978, adote as providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, que terá por finalidade a notificação, registro e avaliação das reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde [Internet]. Diário Oficial da União. 27 dez 1978 [capturado em 24 jan. 2012]. Disponível em: <http://www.diariodasleis.com.br/busca/externo.php?nu=1&id=19-29-1978-12-20-577>.
25. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. 39. ed. São Paulo: Saraiva; 2012.
26. Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União. 20 set 1990;Seção 1:18055-9.
27. Coelho HL. Farmacovigilância: um instrumento necessário. Cad de Saúde Pública. 1998;14(4):871-5.
28. Brasil. São Paulo. Resolução nº 72, de 13 de abril de 1998. Instituto o programa estadual de redução das heterogeneias [Internet]. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 14 dez 1998 [capturado em 5 nov. 2012]. Disponível em: http://www.crs.sau-de.sp.gov.br/zip/E_B5-SS-072_130498.pdf.
29. Brasil. São Paulo. Portaria nº 10, de 22 de novembro de 2000. Dispõe sobre o fluxo da ficha de notificação de Eventos Adversos e dá outras providências. São Paulo: Câmara de Vigilância Sanitária; 2000.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a política nacional de medicamentos. Diário Oficial da União. 10 nov 1998;Seção 1:18.
31. Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. Diário Oficial da União. 27 jan 1999;Seção 1:1-6.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carta de admissão no programa internacional de monitorização da OMS [Internet]. Brasília: MS; 2001 [capturado em 6 jan. 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/anvisa+portal/anvisa/pos++comercializacao++pos++uso/farmacovigilancia/publicacoes++farmacovigilancia/carta+de+admissao-farmacovigilancia>.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001. Instituto o centro nacional de monitorização de medicamentos (CMMMA) sediada na unidade de farmacovigilância da ANVISA. Diário Oficial da União. 8 maio 2001;Seção 1:1-4.
34. 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.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.252, de 22 de dezembro de 2009. Aprova as diretrizes para execução e financiamento das ações de vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios e dá outras providências. Diário Oficial da União. 23 dez 2009;Seção 1:65-9.
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTIVISA: sistema nacional de notificações para vigilância sanitária [Internet]. Brasília: ANVISA; 2006 [capturado em 6 jan. 2012]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotstar/notivisa/index.htm>.
37. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o gerenciamento do risco em farmacovigilância [Internet]. Brasília: ANVISA; 2008

Ainda há muito a ser feito também no sentido de estimular a comunicação de eventos adversos enviada pelos usuários, consolidar a descentralização das ações de farmacovigilância no SNVS e aprimorar as atividades de comunicação de risco em farmacovigilância, mensurando sua efetividade junto aos profissionais de saúde e à população em geral. O incentivo à realização de notificação deve ser priorizado por meio de estratégias contínuas e eficazes de sensibilização. No entanto, há de ser feito sem que os profissionais de saúde assumam, como responsabilidade inerente à profissão, o monitoramento dos eventos adversos associados a medicamentos, buscando indícios de sua ocorrência nos pacientes tratados e notificando-os no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

REFERÊNCIAS

- Organização Pan-Americana da Saúde. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos: por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: OPA; 2004.
- U.S. National Institutes of Health. Learn about clinical trials [Internet]. U.S. National Institutes of Health; 2012 [capturado em 24 jan. 2012]. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>.
- Cleophas JY, Zwirnderman AH. Limitations of randomized clinical trials. Proposed alternative designs. Clin Chem Lab Med. 2000;38(12):1217-23.
- Organização Mundial da Saúde. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: OPA; 2005.
- Coller JF. Limitations of clinical trials. Rev Prat. 2000;50(8):833-7.
- Dukes MN. The importance of adverse reactions in drug regulation. Drug Saf. 1990;5(1):3-6.
- United States General Accounting Office. FDA drug review: postapproval risks: 1976-85. Washington: United States General Accounting Office; 1990. GAO/PEMD-90-15.
- Edwards IR. The accelerating need for pharmacovigilance. J R Coll Physicians Lond. 2000;34(1):48-51.
- Gilbody S, Wilson P, Watt I. Benefits and harms of direct to consumer advertising: a systematic review. Qual Saf Health Care. 2005;14(4):246-50.
- Brar M, Folker N, Banc M, Moznia M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency, and medical department specialty. BMC Clinical Pharmacology. 2009;9(8):1-8.
- Pfeifferbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. Rev Assoc Méd Bras. 2002;48(3):237-41.
- Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. Cad Saúde Pública. 2009;25(Supl 3):S360-S372.
- Nohbar ACB, Nohbar LACB, Toledo LAK, Santos PM, Oliveira MGG, Tanajura GM, et al. Praticidade de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. Rev Assoc Méd Bras. 2011;57(1):42-5.
- Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. Cad Saúde Pública. 1998;14(2):237-63.
- Laporte J-R, Bakstus I, Lunde PKM. Central Background. In: Dukes MNG. Drug utilization studies: methods and uses. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1993. p. 5-22.
- Sewallo G. Farmacovigilância: bases históricas, conceituais e operacionais. In: Gomes MJVM, Reis AMM, organizadores. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 109-23.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de medicamentos: posicionamento da ANVISA quanto ao registro de medicamentos novos considerados como me-todos [Internet]. Brasília: ANVISA; 2004 [capturado em 11 fev. 2012]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/medic.htm>.
- Castro LLC. Farmacocinética: uma nova disciplina. In: Fundamentos de Farmacocinética. Campo Grande: GRUPURAMI; 2001. p. 5-18.
- Oliveira MA, Bernudes JAZ, Souza ACM. Tolerância no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? Cadernos de Saúde Pública. 1999;15(1):99-112.
- Edwards IR, Olsson S. WHO programme: global monitoring. In: Mann RD, Andrews EB. Pharmacovigilance. Chichester: John Wiley & Sons; 2002. p. 169-82.
- The Uppsala Monitoring Centre. WHO programme members: countries participating in the

- regulamento técnico anexo a esta resolução. Diário Oficial da União. 12 nov 2003;Seção 1:153-6.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 91, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da guia para realização de alterações, inclusões, modificações e cancelamentos pós registro de fitofármacos. anexo. Diário Oficial da União. 18 mar 2004;Seção 1:35-7.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 233, de 17 de agosto de 2005. Aprova o regulamento técnico de produção e controle de qualidade para registro, alteração pós-registro e revalidação dos extratos alergênicos e dos produtos alergênicos, conforme regulamento técnico anexo a esta resolução. Diário Oficial da União. 22 ago 2005;Seção 1:48.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 16, de 2 de março de 2007. Aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Diário Oficial da União. 5 mar 2007;Seção 1:29-30.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 2 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de medicamentos similar e dá outras providências. Diário Oficial da União. 5 mar 2007;Seção 1:30.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26, de 30 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de medicamentos dinamizados industrializados homeopáticos, antroposóficos e antihomonóticos. Diário Oficial da União. 2 abr 2007;Seção 1:57-62.
59. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficiais para uso humano em farmácias. Diário Oficial da União. 9 out 2007;Seção 1:29-58.
60. 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 dispersão 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.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Diário Oficial da União. 9 set 2009;Seção 1:31-6.
62. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 60, de 26 de novembro de 2009. Dispõe sobre a produção, dispersão e controle de amostras grátis de medicamentos e dá outras providências. Diário Oficial da União. 27 nov 2009;Seção 1:136-7.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o registro de radiofármacos. Diário Oficial da União. 23 dez 2009;Seção 1:81-4.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Diário Oficial da União. 5 abr 2010;Seção 1:85-7.
65. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União. 17 dez 2010;Seção 1:110-3.
66. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 24, de 14 de junho de 2011. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Diário Oficial da União. 17 jun 2011;Seção 1:79-83.
67. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011. Dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reavaliação de fabricação e cancelamentos de registros de produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União. 22 set 2011;Seção 1:690-4.
68. 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.
69. World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. Geneva: WHO; 2007.
70. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmaceutical development. Drug Safety. 1994;10(2):93-102.
71. McBoon RHB, Lindquist M, Flygare AK, Biriell C, Edwards IR. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. Drug Safety. 2000;23(2):95-9.
72. Capucio HC, Mastroianni PC, Cuffini S. Farmacovigilância no Brasil: a relação entre poli-
- [capturado em 6 jan. 2012]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed98087ac1/Diretrizes_para_o_GREV.pdf?MOD=AJPERES.
38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fluxo de trabalho para o sistema nacional de farmacovigilância NOTIVISA [Internet]. Brasília: ANVISA; 2008 [capturado em 6 jan. 2012]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/678c00475812386d3dd3bc64c675f5/Hinxo_de_Trabalho.pdf?MOD=AJPERES.
39. Bircourcur MO, Dias MF, Figueiredo PM, Cruz FCS. Development of guideline and master flow for brazilian system of pharmacovigilance: basis for decentralization. Drug Safety. 2008;31(10):885-960.
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Centros de farmacovigilância [Internet]. Brasília: ANVISA; 2010 [capturado em 26 jan. 2012]. Disponível em: http://s.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4140a10047cd94dc9845fed98087ac1/Diretrizes_para_o_GREV.pdf?MOD=AJPERES.
41. 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.
42. 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.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 45, de 26 de agosto de 2009. Dispõe sobre medida de interesse sanitário a computoriedade do monitoramento e da notificação de todo e qualquer evento adverso e queda técnica relacionado ao uso de medicamentos contendo oxalamivir pelos detentores de registros de tais produtos, serviços de saúde e profissionais da saúde. Diário Oficial da União. 27 ago 2009;Seção 1:37.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância talidomida e do medicamento que a contém. Diário Oficial da União. 24 mar 2011;Seção 1:79-83.
45. 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 anteparamona, fenproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contêm a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Diário Oficial da União. 10 out 2011;Seção 1:55.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 802, de 8 de outubro de 1998. Institui o sistema de controle e fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos. Diário Oficial da União. 7 abr 1999;Seção 1:15-7. Republicada.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999. Aprova a instrução normativa, para estabelecer documentos, formulários e procedimentos na aplicação do regulamento técnico aprovado pela portaria SVS/MS 344/98. Diário oficial da União. 1 fev 1999;Seção 1:42-52.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União. 15 maio 1998;Seção 1:3-27.
49. Brasil. Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001. Altera o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Diário Oficial da União. 11 out 2001;Seção 1:15-7.
50. Brasil. Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. Diário Oficial da União. 7 jan 1977;Seção 1(Supl):11.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Diário Oficial da União. 6 jan 2004;Seção 1:54. Republicada.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. Diário Oficial da União. 6 jan 2004;Seção 1:54. Republicada.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003. Aprova o regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro dos medicamentos probióticos, conforme

- morfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2008;29(3):277-83.
73. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Safety*. 2000;22(6):415-23.
74. Reedl MA, Castillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician*. 2003;68(9):1781-90.
75. ICH. Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2D. In: *International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use*: 2003 Nov. 12; Geneva [Internet]. Geneva: ICH; 2003 [capturado em 10 jan. 2012]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf.
76. Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia. Guia para notificação de reações adversas em oncologia. 2. ed. Brasília: Conectarma Publicações Científicas; 2011.
77. Organização Pan-Americana da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um centro de farmacovigilância. Brasília: OPAS; 2005.
78. Waldman EA, Rosa TEC. Vigilância em saúde pública. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 1998. v. 7.
79. Alesso L, Herrera R. Farmacovigilância: conceitos y métodos. In: Alesso LA, coordenador. *Farmacovigilância: hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos*. Córdoba; 2007. p. 105-40, cap. 3.
80. Dias ME, Souza NR, Birencourt MO, Nogueira MS. Fontes de notificação em farmacovigilância. *Fármaco & Medicamentos*. 2005;6(3q):112-20.
81. Moraes DSC, Zaniluchi SL. Aplicação da farmacovigilância na farmácia hospitalar. *Seminários Ciências Biológicas e da Saúde*. 1999;2000:20-21(2):3-9.
82. Nunes AMFC. Conceitos básicos de farmacovigilância. In: Castro LLC. *Fundamentos de farmacovigilância*. Campo Grande: GRUPURAM; 2001. p. 106-26.
83. Nichols V, Thériault-Dubé I, Touzin J, Delisle JF, Lebel D, Bussières JF, et al. Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance: a qualitative study conducted in Canada. *Drug Safety*. 2009;32(7):579-90.
84. A. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(1):129-35.
85. Dal Pan GJ, Lindquist M, Gelbertin K. Reporting spontaneous pharmacovigilance reporting systems. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacovigilance*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012. p. 137-56.
86. Laporte J-R, Arnau JM. A detecção de reações adversas por vigilância intensiva de pacientes hospitalizados. In: Laporte J-R, Iorgoni G, Korzotfeld S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo: HUCITEC-ABRASCO; 1989. p. 225-33.
87. *Pedsparnet* [Internet]. Lexington: Boston Collaborative Drug Surveillance Program; 2012 [capturado em 6 jan. 2012]. Disponível em: <http://www.bnl.edu/bcdsp/>.
88. Arrais PSD, Neto EDR, Campos TA, Pereira AGS, Borrela MR, Becker NM. Farmacovigilância hospitalar: como implantar: continuação. *Pharmacia Brasileira*. 2008;6(66):1-12.
89. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Notas institucionais ampliam rede Sentinela* [Internet]. Brasília: ANVISA; 2011 [capturado em 26 jan. 2012]. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/.../wpss/H/O25>.
90. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1.693, de 8 de novembro de 2011. Dispõe sobre critérios para credenciamento de instituições na rede Sentinela. *Diário Oficial da União*. 9 nov 2011;Seção 1:30-3.
91. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmácias notificadoras* [Internet]. Brasília: ANVISA; 2010 [capturado em 26 jan. 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+Comercializacao++Pos+Usos/Armadilha/Assunto+de+Interesse/Farmacias+Notificadoras>.
92. Almeida Filho N. A dinâmica e a epidemiologia. 2. ed. Salvador: ABCE/ABRASCO; 1997.
93. Rangl-S ML. Risco, cultura e comunicação na proteção e promoção da saúde. In: Costa EA, Rangl-S ML, organizadores. *Comunicação em vigilância sanitária: princípios e diretrizes para uma política*. Salvador: EDUEBA; 2007. p. 95-114.
94. *Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos e correlatos e dá outras providências*. *Diário Oficial da União*. 21 dez 1973;Seção 1:13182.
95. Bordeiro ME, Bochner R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 1999;15(4):859-69.

120. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara L. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*. 1999;88(9):965-8.
121. European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Human Use. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population [Internet]. London: EMA; 2007 [capturado em 24 jan. 2012]. Doc Ref: EMA/CHMP/BH/VWP/239510/2005- rev.1. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003764.pdf.
122. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Altera SNVS/Anvisa/Ufem nº 7, de 21 de outubro de 2004. Hepatite fulminante associada ao uso de flutamida em mulheres [Internet]. Brasília: ANVISA; 2004 [capturado em 24 jan. 2012]. Disponível em: http://s.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ANVISA/Anvisa/Ufem/CEARM_n_7_de_21_de_outubro_de_2004_Hepatite_fulminante_associada_ao_uso_de_flutamida_em_mulheres [Internet]. Brasília: ANVISA; 2011 [capturado em 24 jan. 2012]. Disponível em: http://s.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ANVISA/Anvisa/Ufem/CEARM_n_7_de_21_de_outubro_de_2004_Hepatite_fulminante_associada_ao_uso_de_flutamida_em_mulheres.
123. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe SNVS/Anvisa/Nuvig/CEARM nº 7, de 6 de setembro de 2011. Anvisa esclarece questões sobre indicação e segurança do medicamento Victrola (Uraglutida) [Internet]. Brasília: ANVISA; 2011 [capturado em 24 jan. 2012]. Disponível em: http://s.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ANVISA/Anvisa/Nuvig/CEARM_n_7_de_6_de_setembro_de_2011_Anvisa_esclarece_questoes_sobre_indicacao_e_seguranca_do_medicamento_Victrola_Uraglutida [Internet]. Brasília: ANVISA; 2011 [capturado em 24 jan. 2012]. Disponível em: http://s.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ANVISA/Anvisa/Nuvig/CEARM_n_7_de_6_de_setembro_de_2011_Anvisa_esclarece_questoes_sobre_indicacao_e_seguranca_do_medicamento_Victrola_Uraglutida.
124. Bittencourt MO, Luiz SCC, Silva LAM, Santos AS, Teixeira CS, Souza NR, et al. Assessment of Medication Error Reports sent to Brazilian Medicine Monitoring Centre (CNMM). *Drug Safety*. 2008;31(10):885-960.

LEITURAS RECOMENDADAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes nacionais para a vigilância de eventos adversos e

queixas técnicas de produtos sob vigilância sanitária [Internet]. Brasília: ANVISA; 2006 [capturado em 25 jan. 2012]. Disponível em: http://s.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ANVISA/Anvisa/Ministerio_da_Saude_Secretaria_de_Vigilancia_Sanitaria_Portaria_n_33_de_14_de_julho_de_2005_Inclui_documento_a_relação_de_notificação_compulsória_define_agraves_de_notificação_imediata_e_a_relação_dos_resultados_laboratoriais_que_devem_ser_notificados_pelos_laboratórios_de_referência_nacional_ou_regional_Diário_oficial_da_União_15_jul_2005;Seção_1:111.

Edwards IR. Pharmacovigilance: beyond 2000. In: Edwards IR. *Opinion & evidence: drug safety*. 2nd ed. Windsor Park: Adis International; 2000.

European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Human Use. Reflection paper on benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorisation applications of medicinal products for human use [Internet]. London: EMA; 2008 [capturado em 24 jan. 2012]. Doc Ref: EMA/CHMP/15404/2007. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069634.pdf.

World Health Organization. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. *Who policy perspectives in medicines*. 2004;8:1-6.

96. Mendonça RT, Marinho JL. Discussão sobre indicações por medicamentos e aprovados no Brasil de 1999 a 2002. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2005;2(2):45-63.
97. Mena CH, Bettini MS, Cerdá PJ, Concha FS, Barros EM. Epidemiología de las intoxicaciones en Chile: una década de registros. *Rev Méd Chile*. 2004;132(4):493-9.
98. Portugal. Instituto Nacional de Emergência Médica. Relatório anual de actividades. 2007. Lisboa: INEM; 2007.
99. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Reid N, Younis J, et al. 2004 annual report of the american association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med*. 2005;23(5):589-666.
100. Lambert H, Marel J, Bellou A, el Kouach S. Mortality and mortality from acute drug poisoning in France. *Rev Prat*. 1997;47(7):716-20.
101. Caballero Valls PJ, Dorado Rombo S, Jerez Baranco B, Medina Sampedro M, Brusón Olivares B. Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda en el Área Sur de la Comunidad de Madrid. *Estudio VEIA* 2000. *Ana Med Interna*. 2004;21(2):62-8.
102. Anvisa.gov.br [Internet]. Brasília: Anvisa; 2012 [capturado em 17 set 2012]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ANVISA/Anvisa/Portaria_n_33_de_14_de_julho_de_2005_Inclui_documento_a_relação_de_notificação_compulsória_define_agraves_de_notificação_imediata_e_a_relação_dos_resultados_laboratoriais_que_devem_ser_notificados_pelos_laboratórios_de_referência_nacional_ou_regional_Diário_oficial_da_União_15_jul_2005;Seção_1:111.
103. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Helster YA, de Koning FHP, Gribnanu FWJ. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 1997;16(6):355-65.
104. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG, Edwards IR. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 2002;25(6):459-65.
105. Kahn SN. You've found a safety signal - now what? Regulatory implications of industry signal detection activities. *Drug Safety*. 2007;30(7):1615-16.
106. Meyboom RHB, Helster YA, Egberts ACG, Gribnanu FWJ, Edwards I. Causal or causal? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 1997;17(6):374-89.
107. The Council for International Organizations of Medical Sciences. Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals: report of CLOMS working group IV. Geneva: CIOMS; 1998.
108. Edwards IR, Wholin BE, Martinez C. Concepts in risk-benefit assessment: A simple metric analysis of a medicine? *Drug Safety*. 1996;15(1):1-7.
109. The Uppsala Monitoring Centre. Effective communications in pharmacovigilance: the Enter report. Uppsala: UMC; 1998.
110. Edwards IR. Communication of benefit-risk information. In: *The Uppsala Monitoring Centre. Effective communications in pharmacovigilance: the Enter report*. Uppsala: UMC; 1998. p. 11-2.
111. Ham MT. Responsibilities in communication of pharmacovigilance information. In: *The Uppsala Monitoring Centre. Effective communications in pharmacovigilance: the Enter report*. Uppsala: UMC; 1998. p. 17-8.
112. The Uppsala Monitoring Centre. Dialogue in pharmacovigilance: more effective communication. Uppsala: UMC; 2002.
113. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 55, de 17 de março de 2005. Ficam estabelecidos, por meio do presente regulamento, os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores e de implementação da ação de recolhimento de medicamentos, em hipóteses de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravou ou consequência à saúde, bem como para o recolhimento de medicamentos por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia. *Diário Oficial da União*. 21 mar 2005;Seção 1:82-3.
114. Meyboom RHB, Egberts AC, Gribnanu FWJ, Helster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Safety*. 1999;21(6):429-47.
115. Balbino EE, Dias ME. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Rev Bras Farmacogn*. 2010;20(6):992-1000.
116. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a política nacional de práticas integrativas e complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União*. 4 maio 2006;Seção 1:20-5.
117. Brasil. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova a política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 23 jun 2006;Seção 1:2-4.
118. Nies AS. Princípios da terapêutica. In: *Harzman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003. p. 35-50.
119. Santos DB, Claverina A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(11):1111-8.