

Farmacovigilância: avaliação do risco/benefício para a promoção do uso seguro de medicamentos

FABIANA ROSSI VARALLO
PATRICIA MASTROIANNI

Com o advento e o desenvolvimento da indústria farmacêutica, após a Segunda Guerra Mundial, houve um avanço significativo na produção de medicamentos. Concomitantemente à evolução do arsenal terapêutico, iniciaram-se os acidentes relacionados ao uso desses produtos. O marco histórico para o desenvolvimento das atividades de farmacovigilância ocorreu em 1957, quando foi lançada no mercado a talidomida, um medicamento indicado para amenizar os sintomas de náusea e enjojo em gestantes. Cabe ressaltar que, no período anterior a 1960, acreditava-se que os atributos de segurança e eficácia dos medicamentos poderiam ser demonstrados apenas pelos ensaios em animais de experimentação.¹ Desse modo, como a talidomida não apresentava efeitos teratogênicos em camundongos, foi aprovada a comercialização e o uso para a população humana.

Contudo, em 1961, um pediatra alemão estabeleceu a relação causal entre as mulheres que utilizaram a talidomida durante o primeiro trimestre de gestação e o nascimento de bebês com malformação congênita (focomelia). No Brasil, cerca de 300 recém-nascidos foram acometidas pelos efeitos teratogênicos – capacidade de interferir no desenvolvimento normal do embrião – desse fármaco.²

Esse fato incentivou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a instaurar, em 1968, um programa piloto internacional de monitoração de medicamentos. Nessa época, o projeto contava com a participação de 10

países que já continham sistema de detecção de reação adversa a medicamentos (Austrália, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos). Essas nações encaminhavam todos os relatos de reação adversa a medicamento (RAM) que recebiam de seus colaboradores para a OMS, com o intuito de alimentar uma base de dados com as informações referentes aos efeitos adversos produzidos pelos medicamentos e, por conseguinte, auxiliar na fiscalização e regulamentação do mercado farmacêutico. Atualmente, o Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos já está consolidado e é coordenado pelo Centro Colaborador do Uppsala Monitoring Centre, cuja sede é em Uppsala, Suécia. Conta com 134 países, sendo 104 membros oficiais (incluindo o Brasil, desde 2001) e 30 membros associados.

O fracasso da talidomida também impulsionou a mudança das políticas de registro de medicamentos em vários países e fomentou a publicação da norma 425, pela OMS,³ que definiu a farmacovigilância como atividade relativa a detecção, compreensão e avaliação de RAM, com o intuito de estabelecer sua incidência, gravidade enexo de causalidade. O evento ainda contribuiu para a organização de centros nacionais e internacionais de farmacovigilância, a fim de monitorar o risco *versus* o benefício da utilização de medicamentos.

Em virtude de os hospitais serem um grande centro para a implantação do serviço de farmacovigilância, devido à elevada incidência de hospitalizações por uso de medicamentos e de óbitos relacionados aos efeitos adversos desses produtos,⁴ em 1971 a OMS conduziu uma reunião com especialistas em farmacologia e em farmácia clínica para aumentar a contribuição do nível terciário de atenção à saúde para as atividades internacionais de análise da segurança de medicamentos.^{1,5} Desse encontro, surgiram as seguintes recomendações:

- a) Encorajar os hospitais a sempre realizarem a notificação das suspeitas de RAM;
- b) Responsabilizar todos os médicos hospitalares pela notificação de suspeitas de RAM;
- c) Contratar, em cada hospital, um profissional ou uma equipe para organizar programas de vigilância farmacológica;
- d) Inserir o estudo de RAM e sua importância em todas as grades curriculares dos cursos da área de saúde (medicina, farmácia, enfermagem, odontologia, entre outros).

Contudo, após quatro décadas, a maioria dos hospitais ainda não possui serviço de farmacovigilância, o que dificulta a análise da segurança dos medicamentos e a estimativa da incidência de agravos à saúde de pacientes em função da farmacoterapia.

Em 2002, ampliaram-se os escopos da farmacovigilância, excedendo os limites das atividades de detecção, avaliação e prevenção, não apenas das RAMs, mas, também, de qualquer outro problema relacionado a medicamento (PRM). De acordo com o Terceiro Consenso de Granada,⁶ PRM é qualquer resultado indesejável no paciente, relacionado com o tratamento farmacológico que interfere, real ou potencialmente, nos resultados esperados da farmacoterapia; ou ainda, conforme definido pelo grupo da Faculdade de Farmácia da Universidade de Minnessota,^{7,8} PRMs são os problemas farmacoterapêuticos de segurança relacionados a reações adversas a medicamentos e inefetividade (ver Cap. 7).

POR QUE FARMACOVIGILÂNCIA?

Depois do fracasso da talidomida, as políticas de regulamentação de medicamentos das agências sanitárias determinaram que, antes de um medicamento ser lançado no mercado (período pré-comercialização e, portanto, durante o processo de pesquisa e de desenvolvimento do produto), é necessário testá-lo em seres humanos, a fim de verificar seus atributos de qualidade, segurança e eficácia. Esses testes são conhecidos como ensaios clínicos randomizados ou aleatorizados (pesquisa clínica), os quais compreendem nível A de evidência científica (medicina baseada em evidências).

A pesquisa clínica é conduzida em três fases. A primeira é realizada em um grupo restrito de voluntários sadios (dezenas de pessoas) para avaliar, fundamentalmente, os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da substância a ser testada. Assim, são observadas e analisadas a absorção, a distribuição, a metabolização e a excreção do fármaco, bem como a interação entre essa molécula e seus respectivos receptores, o que culmina na produção do efeito farmacológico. Na segunda fase, o medicamento é administrado em um pequeno grupo de voluntários com a patologia de interesse, a fim de verificar a segurança (efeito farmacológico), os riscos (produção de efeitos indesejáveis) e estabelecer a curva dose-resposta. Por fim, a terceira fase é conduzida em um grupo relativamente

maior de voluntários (centenas ou milhares de pessoas) com a patologia de interesse para avaliar o risco/benefício da utilização do medicamento (perfil de segurança), analisar a eficácia terapêutica do medicamento (no que diz respeito à capacidade de cura ou à melhora da qualidade de vida do usuário), identificar as reações adversas à medicamentos e as interações medicamentosas. Caso o medicamento seja aprovado em todas essas instâncias, haverá evidências de que o benefício do uso, ou seja, as vantagens provenientes do tratamento farmacológico superam os riscos (ocorrência de eventos adversos a medicamentos – EAMs). Então, pode-se obter o registro da Anvisa e o produto passa a ser comercializado (Fig. 1.1).

Todavia, a questão da segurança dos medicamentos não é totalmente elucidada pela pesquisa clínica, pois esse método apresenta algumas desvantagens que limitam a capacidade de detecção e identificação de todos os possíveis eventos adversos que o medicamento pode causar. Dentre essas desvantagens, destacam-se:

1. O curto espaço de tempo em que esses testes são conduzidos. Embora os estudos clínicos da fase três sejam concluídos depois de 15 ou mais anos de pesquisas, existem as desvantagens que não são identificadas nesse período (tais como os efeitos carcinogênicos e mutagênicos), uma vez que demandam um tempo maior para serem identificadas (uso crônico prolongado).
2. A exclusão de sujeitos de pesquisa, como, por exemplo, idosos, gestantes e crianças. Por apresentarem peculiaridades fisiológicas que podem alterar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, esses grupos populacionais não são contemplados na pesquisa clínica, pois não se justificam os riscos, ainda desconhecidos, aos quais serão expostos.
3. A questão da polimedicação é muito controlada, pois o uso concomitante de outro medicamento pode mascarar ou até mesmo exacerbar o efeito do fármaco testado, culminando em resultados equivocados, como, por exemplo, a reprovação do medicamento por ineficácia no tratamento ou devido ao risco superar o benefício da utilização.

Assim, torna-se premente a monitoração dos medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico (estudos clínicos de fase IV ou pós-comercialização), principalmente daqueles considerados novos (com menos de cinco anos de obtenção de registro), haja vista que os critérios da

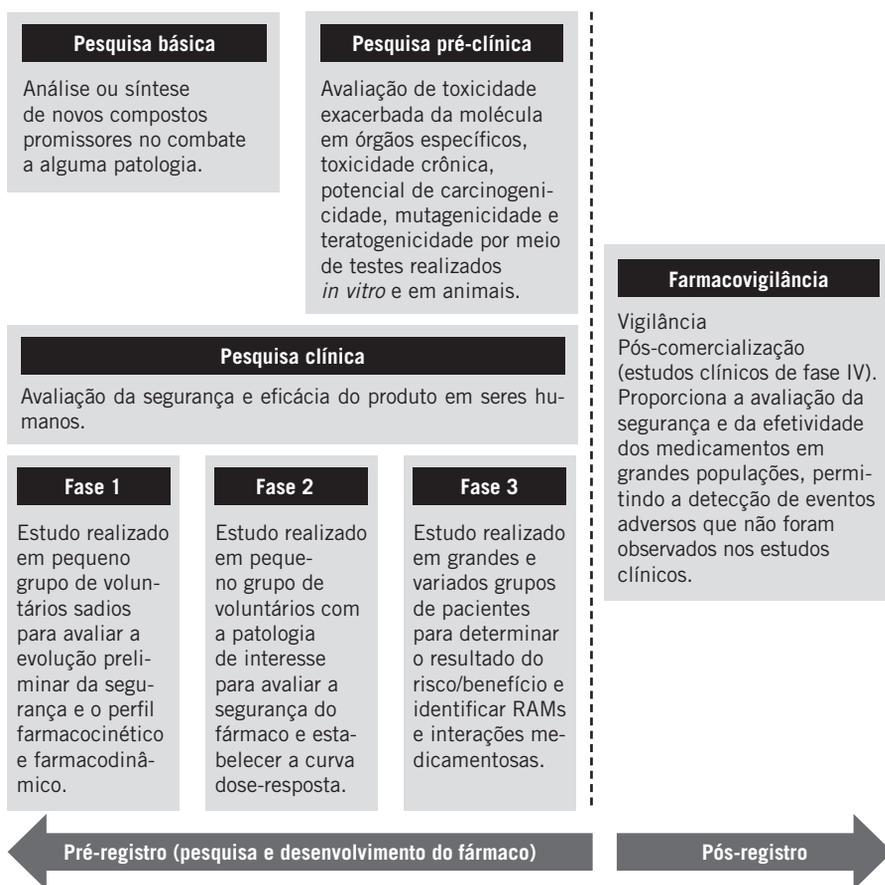


FIGURA 1.1 Estudos clínicos de fase III (pesquisa clínica) e de fase IV (farmacovigilância).

exclusão anteriormente citados, adotados pela pesquisa clínica, passarão a ser critérios de inclusão durante a comercialização do produto.

Isso quer dizer que idosos, crianças, gestantes e pacientes polimedicados poderão administrar o medicamento. Além disso, o período de utilização poderá ser crônico e prolongado. Desse modo, pelos métodos em farmacovigilância, será possível detectar os EAMs que não foram descritos na pesquisa clínica, bem como verificar a frequência com que ocorrem e, além disso, avaliar a gravidade dessas manifestações na saúde do usuário de medicamentos.

FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL

As políticas nacionais que regulam a prática da farmacovigilância datam da década de 1970. O Artigo 79 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976,⁹ e o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977,¹⁰ Artigo 139, advertiam que todos os informes e notificações sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos deveriam ser transmitidos à autoridade sanitária competente do Ministério da Saúde, a qual os retransmitiria à câmara técnica competente do Conselho Nacional de Saúde, para avaliação como caso de agravos inusitados à saúde, em conformidade com a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975,¹¹ (dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações e sobre a notificação compulsória de doenças). Entretanto, foram consideradas tentativas infrutíferas para a implantação da farmacovigilância no País.¹²

A prática da vigilância pós-comercialização de medicamentos foi contemplada, indiretamente, na Lei Orgânica da Saúde nº 8.080, de 19 de setembro de 1990,¹³ que estabelece e prioriza as ações de promoção, proteção e prevenção da saúde, e de prevenção de doenças, incluindo em suas diretrizes a vigilância sanitária e as ações de assistência farmacêutica. Porém, foi apenas em 1998, com a edição da Política Nacional de Medicamentos,¹⁴ que se iniciou o primeiro passo efetivo da caminhada rumo à estruturação da farmacovigilância no Brasil. Isso porque uma de suas diretrizes disserta sobre a garantia da segurança e da eficácia dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Além disso, tem como prioridade a farmacovigilância, que deve ser empregada como ferramenta para a promoção do uso racional de medicamentos.

Cabe lembrar que o Centro de Vigilância do estado de São Paulo foi o pioneiro a implantar o Programa Estadual de Redução de Iatrogenias – PERI,¹⁵ o qual promovia a capacitação dos recursos humanos necessários para participarem do projeto, sistematizava o fluxo dos relatos de reações adversas a medicamentos e promovia a investigação dos casos iatrogênicos identificados, ou seja, aqueles sinais e sintomas que foram causados pelo uso de medicamentos.

Todavia, a estruturação efetiva do serviço de monitoramento dos fármacos teve início em 1999, quando foi fundada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com a missão de proteger e promover a saúde,

garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços. Em sua estrutura organizacional, foi instituída a Unidade de Farmacovigilância (UFARM), unidade técnica que implementou e coordena o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV), como parte de um sistema nacional de vigilância sanitária, que visa o uso seguro e a vigilância de medicamentos.

O marco legal, entretanto, ocorreu em 2001, ano no qual foi publicada a Portaria do Ministério da Saúde nº 696, de 7 de maio de 2001,¹⁶ a qual instituiu o Centro Nacional de Monitoração de Medicamentos (CNMM), a partir do qual se iniciaram as atividades do SINFAV. A primeira ação do projeto foi colocar em funcionamento a Rede Sentinela, que compreende hospitais e escolas que monitoram a qualidade e o parâmetro de segurança dos medicamentos utilizados no nível terciário de atenção à saúde, com o intuito de promover o uso racional dos medicamentos.

Além da necessidade de serem hospitais de ensino, outro critério de elegibilidade para seleção da Rede Sentinela baseou-se no porte da instituição, avaliado pelo número de leitos e de programas de residência médica. Outras tecnologias em saúde também são gerenciadas pelo programa, como artigos médicos gerais (tecnovigilância), sangue e hemoderivados (hemovigilância) e vigilância de saneantes e de infecção hospitalar.¹² Atualmente, a Rede conta com 242 hospitais credenciados, os quais correspondem a menos de 3,5% (242 de 6.875 hospitais do País) das instituições de saúde de nível terciário ou quaternário do Brasil¹⁷ e são responsáveis por cerca de 50% das notificações recebidas pela UFARM.¹⁸

Ainda no mesmo ano (2001), o Brasil foi inserido como membro oficial do Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos. Esse também foi um fator importante para a estruturação do sistema de farmacovigilância nacional.¹² A participação brasileira no programa internacional tem sido significativa. Em 2008, a Anvisa encaminhou, ao banco de dados da OMS, o registro de 5,5 reações adversas graves para cada 1 milhão de habitantes.¹⁹

Já em 2009, foram submetidas 10,1 RAMs graves para cada 1 milhão de habitantes,²⁰ em 2010, 15,5 RAMs graves para cada 1 milhão de habitantes, representando um aumento de 181% nesses 3 anos analisados.²¹

Em 2005, em parceria com o Centro de Vigilância Sanitária (CVS) e o Conselho Regional de Farmácia de cada estado federativo do Brasil, a Anvisa lançou o projeto denominado Farmácias Notificadoras, cujos objetivos são ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de efeitos adversos, principalmente de medicamentos isentos de prescrição (MIP)

e fitoterápicos, bem como de queixas técnicas de medicamentos (combate a falsificação e fraudes) no âmbito primário de atenção à saúde, e estimular as farmácias e drogarias a realizarem atividades de promoção à saúde, deixando de ser estabelecimentos meramente comerciais.^{2,22} Com essa nova postura, a farmácia tornou-se o elo entre a população e o governo, e farmacêuticos passaram a ser vistos como profissionais de saúde perante a população.² Para que o estabelecimento adquira o selo de farmácia notificadora, é necessário que atenda às exigências da Anvisa e do Conselho Regional de Farmácia e que o farmacêutico esteja presente durante todo o período de funcionamento do local. Atualmente, existem cerca de 3.000 farmácias com o selo, porém, são poucas as avaliações realizadas para definir os resultados do impacto desse programa.

Segundo a Organização Pan-americana de Saúde, o sucesso ou o fracasso de um serviço de farmacovigilância depende de quão participativo é o grupo de funcionários disponível para essa atividade em um estabelecimento de saúde. Então, presume-se que o grande desafio dessa ciência seja capacitar e habilitar os profissionais de saúde e a população em geral para a análise da segurança do medicamento. Nesse contexto, um avanço significativo para as atividades de farmacovigilância no Brasil foi a recente inclusão de disciplinas relacionadas ao uso racional de medicamentos, farmacovigilância e atenção farmacêutica nos projetos pedagógicos de alguns cursos da área de saúde das universidades nacionais (farmácia, medicina e enfermagem).²³

Entretanto, muito esforço deve ser vertido ainda para que a farmacovigilância esteja presente nas rotinas clínicas das instituições de saúde brasileiras. Seria importante, por exemplo, disponibilizar cursos *latu sensu* sobre vigilância de medicamentos; inserir, na grade curricular dos cursos técnicos de farmácia e de enfermagem, o tema análise da segurança dos medicamentos, e promover a educação permanente para os profissionais da saúde, para que sejam elucidados e motivados a realizarem o monitoramento do risco/benefício dos fármacos disponíveis no mercado.

Desse modo, com a participação ativa de todos, os usuários de medicamentos, bem como as instituições de saúde poderão ser beneficiados com as atividades da farmacovigilância, uma vez que terão acesso a produtos que atendam à tríade segurança, qualidade e efetividade. No Quadro 1.1, é possível observar os principais avanços legais da farmacovigilância brasileira, traduzido em normatizações que visam:

QUADRO 1.1**Normas que representam os avanços legais da farmacovigilância brasileira**

Norma	Ano de publicação	Ementa
Resolução RDC n° 137 ²⁴	2003	Autoriza apenas o registro ou a renovação de registro de medicamentos pertencentes às classes ou aos princípios ativos, somente se as bulas e as embalagens contiverem a advertência pertinente.
Resolução RDC n° 333 ²⁵	2003	Dispõe sobre rotulagem de medicamentos e outras providências. Um dos parâmetros exigidos é que as ampolas de vidro de determinados medicamentos sejam identificadas com 2 anéis coloridos, impressos na haste. A codificação de cores é realizada por famílias de fármacos utilizadas em anestesia, terapia intensiva e emergência hospitalar.
Portaria conjunta n° 92 ²⁶	2008	Dispõe sobre a farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências. O objetivo é detectar, avaliar, compreender, prevenir e comunicar eventos adversos pós-imunização ou qualquer outro problema relacionado com a vacina ou a vacinação.
Resolução RDC n° 4 ²⁷	2009	Passa a exigir, dos detentores de registro de medicamentos, as atividades de gerenciamento de risco dos medicamentos comercializados, uma vez que, até então, a análise da segurança desses produtos não era obrigatória para as indústrias farmacêuticas nacionais.
Instrução Normativa n° 14 ²⁸	2009	Aprova quatro guias de farmacovigilância: I – Boas práticas de inspeção em farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos; II – Relatório periódico de farmacovigilância; III – Plano de farmacovigilância e plano de minimização de risco; e IV – Glossário da resolução RDC n° 4.

Continua

QUADRO 1.1 *Continuação***Normas que representam os avanços legais da farmacovigilância brasileira**

Norma	Ano de publicação	Ementa
Resolução RDC n° 44 ²⁹	2009	Dispõe sobre boas práticas farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensa e do comércio de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências.
Resolução RDC n° 2 ³⁰	2010	Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em estabelecimentos de saúde, com o objetivo de estabelecer os critérios mínimos utilizados na prestação de serviços de saúde, de modo a garantir sua rastreabilidade, qualidade, eficácia, efetividade e segurança.
Resolução RDC n° 7 ³¹	2010	Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de unidades de terapia intensiva e dá outras providências, visando estabelecer padrões mínimos para o funcionamento dessas unidades, a fim de reduzir os riscos para pacientes, visitantes, profissionais e meio ambiente.
Resolução RDC n° 210 ³²	2003	Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.
Resolução RDC n° 52 ³³	2011	Dispõe sobre a proibição de anfepramona, femproporex, mazindol (devido às reações adversas consideradas graves no aparelho circulatório) e o controle da sibutramina por um detalhado e intensivo programa de farmacovigilância.

1. a redução das reações adversas a medicamentos;³³
2. o gerenciamento das tecnologias em saúde;³⁰
3. o monitoramento da segurança de medicamentos;^{27, 31}
4. a redução de queixas técnicas;³⁴
5. de vacinas;²⁶
6. a diminuição de erros de medicação.^{24, 29}

Além do respaldo para a elaboração de legislações mais efetivas, as informações técnicas provenientes da análise da segurança dos medicamentos também subsidiam a fiscalização e a regulamentação do mercado farmacêutico (ver Cap. 10).

Resumo

A vigilância pós-comercialização, também chamada de farmacovigilância ou estudo clínico de fase IV, correlaciona-se intrinsecamente com a segurança do medicamento, pois contribui para a manutenção, no mercado, de produtos que atendam aos atributos de segurança, qualidade e efetividade, auxilia na garantia da segurança do paciente e na promoção do uso racional do medicamento.

REFERÊNCIAS

1. González Martín G. Las reacciones adversas a los medicamentos y los sistemas de farmacovigilancia. In. Fundamentos de farmacia clínica y atención farmacéutica. Santiago: Universidad Católica de Chile; 2004.
2. Mendes MCP, Pinheiro RO, Avelar KES, Teixeira JL, Silva GMS. História da farmacovigilância no Brasil. Revista Brasileira de Farmácia. 2008;89(3):246-51.
3. Organization Mondiale de la Santé. Pharmacovigilance Internationale: rôle de l'hôpital: rapport d'une réunion de l'OMS. Genève: OMS; 1969. Série de Rapports Techniques n° 425.
4. Organización Pan-Americana de la Salud, Red Pan-Americana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Washington: OPAS; 2010. Red PARF Documento Técnico n° 5.
5. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia farmacológica internacional: función de los centros nacionales: informe de una reunión de la OMS. Ginebra: WHO; 1972. Serie de Informes Tecnicos n° 498.
6. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Grupo de Investigación en Farmacología, Fundación Pharmaceutical Care España, Sociedad Española de Farmacia Comunitaria. Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con

- medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicacion (RNM). *Ars Pharm.* 2007;48(1):5-17.
7. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice: the clinician's guide*. 2nd ed. New York: McGraw- Hill; 2004.
 8. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical care practice: the patient centered approach to medication management*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Brasil. Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975. Dispõe sobre a organização das ações de vigilância epidemiológica, sobre o programa nacional de imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 7 nov 1975;Seção 1:14785. Retificação.
 12. Ivama AM, Noblat L, Castro MS, Oliveira NVBV, Jaramillo NM, Rech N. *Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta*. Brasília: OPAS; 2002.
 13. 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 funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 20 set 1990;Seção 1:18055-9.
 14. 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.
 15. São Paulo (Estado). Secretaria da Saúde. Resolução nº 72, de 13 de abril de 1998. Institui o programa estadual de redução das iatrogenias. *Diário Oficial do Estado de São Paulo*. 14 abr 1998;Executivo 1:12-3.
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001. Institui o centro nacional de monitorização de medicamentos (CNMMM) sediado na unidade de farmacovigilância da ANVISA. *Diário Oficial da União*. 8 mai 2001;Seção 1:14.
 17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Estatísticas da saúde assistência médico-sanitária 2009*. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
 18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Relatório da ouvidoria 2011* [Internet]. Brasília: ANVISA; 2012 [capturado em 30 nov. 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1f9e84004bf3c323a200fbbc0f9d5b29/Relatorio+2012+revisado.pdf?MOD=AJPERES>.
 19. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. *Farmácias notificadoras*. 2011;21:1-4.
 20. Dias HP. *Direitos e obrigações em saúde*. Brasília: ANVISA; 2002.

21. Penido CS, Silva LMA, França LSF, Calado GS. Brazilian national pharmacovigilance center: an overview of case safety reports assessment [Internet]. In: Annual Meeting of Representatives of the National Centres Participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring 34; 2011 out/nov 31-02; Dubrovnik; Brasília: ANVISA; 2011 [capturado em 13 abr. 2012]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/db01ad004a07fdeda2a4abaa19e2217c/Poster.pdf?MOD=AJPERES>.
22. Dias MF. Introdução à farmacovigilância. In: Storpíritis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. Farmácia clínica e atenção farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
23. Varallo FR, Lima MFR, Galduróz JCF, Mastroianni PC. Adverse drug reaction as cause of hospital admission of elderly people: a pilot study. *Lat Am J Pharm.* 2011;30(2):347-53.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 137, de 29 de maio de 2003. O registro/renovação de registro de medicamentos pertencentes às classes/princípios ativos relacionadas em anexo, só serão autorizados se as bulas contiverem a advertência pertinente, conforme relação anexa. *Diário Oficial da União.* 2 jun 2003;Seção 1:31.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 333, de 19 de novembro de 2003. Dispõe sobre rotulagem de medicamentos e outras providências. *Diário Oficial da União.* 21 nov 2003;Seção 1:94-107.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre boas práticas farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 18 ago 2009;Seção 1:78-81.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 2, de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias

em saúde em estabelecimentos de saúde. Diário Oficial da União. 26 jan 2010;Seção 1:79-80.

31. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 7, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de unidades de terapia intensiva e dá outras providências. Diário Oficial da União. 25 fev 2010;Seção 1:48-51.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 210, de 4 de agosto de 2003. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamentos, conforme anexo. Diário Oficial da União. 14 ago 2003;Seção 1:24-50.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Diário Oficial da União. 10 out 2011;Seção 1:55.
34. 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.

LEITURAS SUGERIDAS

Organização Pan-Americana da Saúde. A importância da farmacovigilância. Brasília: OPAS; 2005. (Monitorização da segurança dos medicamentos).

World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 2002. WHO Technical Report Series Nº 914.