

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

REGISTRO
Nas Alas
1329729
26120

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Condições de implantação e operação da Farmacovigilância
nas indústrias farmacêuticas do Estado de São Paulo

Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Profa. Dra. Nicolina Silvana Romano-Lieber

São Paulo
2003

17656

DEDALUS - Acervo - CQ



30100005524

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Freitas, Márcia Sayuri Takamatsu

F866c Condições de implantação e operação da farmacovigilância
nas indústrias farmacêuticas do Estado de São Paulo / Márcia
Sayuri Takamatsu Freitas. -- São Paulo, 2003.
93p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.

Orientador: Romano-Lieber, Nicolina Silvana

I. Reações adversas : Medicamento : Farmacodinâmica I.
T. II. Romano-Lieber, Nicolina Silvana, orientador.

615.704 CDD

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

Condições de implantação e operação da Farmacovigilância nas
indústrias farmacêuticas do Estado de São Paulo

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Nicolina Silvana Romano-Lieber
orientador/presidente

Profa. Dra. Eliane Ribeiro
1º. examinador

Prof. Dr. Glavur Rogério Matté
2º. examinador

São Paulo, 04 de setembro de 2003.

"Em matéria de drogas nem é bom falar. Iodofórmio adulterado com enxofre. Emetina fabricada com sais de quina. Quinino e aspirina feitos com lactose. Óleos minerais e medicinais clarificados com ácido sulfúrico impuríssimo, contendo arsênico. E, cúmulo, 914 em ampolas que não passa de finíssimo fubá de milho amarelo. [...] São Paulo virou o paraíso da fraude bromatológica. Indefesa como está a cidade, confinada a uns fiscais que fiscalizam para si, os desalmados envenenam-nos por todas as vias e amontoam fortunas colossais à custa da saúde alheia. [...] São duas coisas que, arre! Valem a pena: falsificar e fiscalizar."

Monteiro Lobato, 1918

Dedico este trabalho

Aos meus pais Yassuo (*in
memorian*) e Mikiko

Ao meu marido José Luiz

Às minhas filhas Camilla e Giovanna

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS, pela minha existência e por abrir caminhos que proporcionaram encontrar pessoas maravilhosas que me incentivaram a conquistar tudo que tenho até hoje.

Agradeço ao meu pai YASSUO por ter deixado como herança minha formação universitária e ter mostrado a importância da busca de conhecimento para que possamos superar barreiras não com a força física, mas sim com a inteligência. À minha mãe MIKIKO pelo seu incentivo e dedicação em minha formação e pelo apoio, carinho e compreensão ao longo da minha vida. E, principalmente, por terem proporcionado muitos momentos felizes que serão guardados para sempre.

Aos meus irmãos SUELY, ELIANA, MARIO, RICARDO e CLÁUDIA pelo companheirismo, apoio, paciência e compreensão proporcionando momentos alegres durante a nossa existência.

Ao meu marido JOSÉ LUIZ, que me incentivou e apoiou nesta minha peregrinação e que com seu amor, paciência e dedicação me ajudou muito, ficando ao meu lado me ajudando a superar todos os obstáculos e criar soluções para os problemas. Agradeço também pelas noites em claro e pela paciência e carinho em dobro com as crianças.

Às minhas filhas CAMILLA e GIOVANNA, por futuramente compreenderem a minha "falta de tempo" exclusiva como mãe e por terem colaborado, adotando outras "mães" quando houve necessidade.

À Profa. Dra NICOLINA SILVANA ROMANO-LIEBER primeiramente pela confiança ao aceitar-me carinhosamente como sua orientada e pela sua orientação, dedicação, compreensão e incentivo que contribuíram de forma inestimável para realização deste trabalho. E, com certeza, este laço estreitado de amizade ficará eternamente.

À MARILENE MARTINS ZAMPIERI por ter sido a pessoa responsável por indicar o caminho para uma nova etapa em minha vida profissional, o qual vem me proporcionando oportunidades ímpares.

À Profa. Dra. SÍLVIA STORPIRTIS por despertar o interesse pela pós-graduação, pelo seu apoio, carinho e compreensão para realização deste projeto.

À amiga RAQUEL MARCOLONGO pelo companheirismo ao longo desta jornada, pelo seu carisma e compreensão.

À amiga MIEKO KUBOTA pelo carinho, incentivo e apoio para realização do trabalho.

A EUNICE e KYUNG (as duas amigas inseparáveis) pelo incentivo e apoio para finalização deste trabalho.

A ANDRÉA e JUNIOR pela amizade e apoio.

A MARIA ANGÉLICA LOURES e PAULO LIMA pela amizade, incentivo e apoio que contribuíram valiosamente com o trabalho.

Aos Doutores LAURO MORETTO, MARCIO FALCI, MARCO ANTONIO MARCHESE e KARINA BRITO que contribuíram com sugestões, material bibliográfico e experiência profissional para a realização da pesquisa em campo.

À PATRÍCIA da UFARM/Anvisa pela atenção em esclarecer dúvidas quanto ao Programa de Farmacovigilância da Anvisa.

Ao SETOR DE FARMACOVIGILÂNCIA do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo, pela atenção dispensada e pela colaboração neste trabalho.

À Dra. GUN BERGSTEN-MENDES por sua atenção e incentivo.

Ao SINDUSFARMA por disponibilizar sua relação de associados e à RAQUEL pela atenção e apoio.

Às EMPRESAS FARMACÊUTICAS que depositaram em mim a sua confiança, permitindo que o questionário fosse respondido. Aos COLABORADORES destas empresas que fizeram o levantamento e responderam o questionário.

Aos secretários BETE, JORGE, BENÊ E ELAINE pela paciência, atenção, apoio e simpatia durante todo o curso.

Aos funcionários da Biblioteca do Conjunto das Químicas pela atenção e cordialidade, em especial à Leila pela revisão das referências bibliográficas e à Marina pela elaboração da ficha catalográfica.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Considerações iniciais	2
1.2 Reações adversas medicamentosas: um problema de saúde pública	4
1.2.1 Reações adversas a medicamentos: classificação	9
1.3. Farmacovigilância	10
1.3.1 Objetivos da farmacovigilância	12
1.3.2 Farmacovigilância e Saúde Pública	13
1.4 Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS)	14
1.4.1 Funções do Centro Colaborador Internacional do Programa	16
1.4.2 Utilização dos dados obtidos no Programa de Farmacovigilância da OMS	17
1.4.3 Desenvolvimento de Programas Nacionais	18
1.4.4 Desenho de um sistema completo de farmacovigilância	20
1.5 O sistema brasileiro de Vigilância Sanitária	21
1.6 Histórico da farmacovigilância no Brasil	27
1.6.1 Programa Estadual de Redução de Intoxicações (P.E.R.I.) – Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS-SP)	32
1.6.2 Farmacovigilância nas indústrias farmacêuticas	33

1.7 Investigação de causalidade e a utilização de algoritmos ou tabela de decisão	34
1.8 Justificativa	35
2 OBJETIVOS	37
2.1 Objetivo geral	38
2.2 Objetivos específicos	38
3 MATERIAL E MÉTODOS	39
3.1 Local da pesquisa	40
3.2 �poca da pesquisa	40
3.3 Instrumento da pesquisa	41
3.4 Abordagem para a pesquisa	44
3.5 Aspectos �ticos	46
4 RESULTADOS	47
4.1 Resultados relativos a informações sobre o programa	51
4.1.1 Quanto ao tempo de funcionamento do programa	51
4.1.2 Quanto às dificuldades de implantação	51
4.1.3 Quanto � localização da farmacovigilância no organograma da empresa	53

4.1.4	Quanto aos recursos envolvidos	54
4.1.5	Sobre a forma de implantação do programa	55
4.1.6	Quanto à relação com outras áreas da empresa	56
4.1.7	Quanto a manutenção do programa	56
4.2	Resultados relativos ao tratamento das notificações	56
4.2.1	Quanto às fontes e fluxograma das notificações	56
4.2.2	Quanto ao modelo de ficha de notificação	57
4.2.3	Quanto aos relatos recebidos	57
4.2.4	Quanto à relação de causalidade	58
4.2.5	Quanto ao tipo de eventos relatados	58
4.2.6	Quanto ao impacto da divulgação do programa	59
5	DISCUSSÃO	60
6	PERSPECTIVA	67
6.1	Perspectivas para a farmacovigilância na indústria farmacêutica	68
7	CONCLUSÃO	70
8	ANEXOS	72
	Anexo A	73
	Anexo B	74
	Anexo C	75

Anexo D	78
Anexo E	79
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
10 RESUMO	88
11 ABSTRACT	91

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição percentual das 46 empresas que responderam o questionário, segundo situação atual da implantação do programa de farmacovigilância	48
Figura 2	Distribuição percentual das 20 empresas que possuem o programa de farmacovigilância, segundo sua origem	49
Figura 3	Distribuição percentual das razões que levaram 11 das 20 empresas a implantar o programa de farmacovigilância	50
Figura 4	Distribuição das 20 empresas que possuem o programa de farmacovigilância, segundo o ano de início de funcionamento do programa	51
Figura 5	Distribuição percentual das 20 empresas que estão com o programa em funcionamento, segundo área de subordinação do setor de farmacovigilância no organograma da empresa	53

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações iniciais

O enfrentamento das doenças por meio do arsenal farmacoterapêutico é uma prática relativamente nova. A maioria dos medicamentos no início do século XIX era de origem natural, de estrutura química e natureza desconhecidas. O desenvolvimento das ciências químicas e da fisiologia do século XIX não foi acompanhado de maneira imediata de grandes avanços terapêuticos (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

No ano de 1224, em Salerno, na Itália, um Decreto imperial proibiu o médico de praticar a medicina sem licença prévia e colocou as farmácias sob controle estatal, assinalando, pela primeira vez na história européia, a imposição de regulamentação estrita à prática médica mediante lei. As medidas de controle sanitário impostas em Salerno espalham-se para outros países europeus, sendo esse decreto considerado uma das primeiras medidas efetivas de controle dos medicamentos, pois instituiu a obrigatoriedade de inspeção de rotina dos medicamentos preparados pelos boticários. Outros relatos informam a existência de registros das primeiras vistorias nos estabelecimentos que preparavam drogas na Espanha do século XI, relacionando-se estas práticas com preocupações sobre a possibilidade de que medicamentos produziam danos à saúde. Em formulários de drogas nos hospitais muçulmanos da Espanha, no século XII, aparecem cuidados tanto com a adequação de doses às diferentes condições de aplicação, quanto com efeitos colaterais e adicionais pela administração conjunta de várias drogas (COSTA, 1999).

Em 1618, foi criada a primeira Farmacopéia de Londres, a qual criticava as substâncias nocivas à saúde, a fraude na preparação de fármacos e o uso de substâncias inócuas como medicamento. Ironicamente, esta mesma Farmacopéia incluía, entre seus medicamentos, sanguessugas,

vermes, víboras secas e pulmão de foca como substâncias eficazes e seguras (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002).

No início do século XIX, dois acontecimentos marcaram o desenvolvimento industrial farmacêutico e a regulamentação dos medicamentos: a lei de patentes e o isolamento da morfina pura a partir do ópio em 1805. Surgiram novas farmacopéias em vários países e pela primeira vez foram estabelecidos os padrões de pureza dos fármacos. Em 1848 foi criado o primeiro estatuto de controle de qualidade dos fármacos nos Estados Unidos após um episódio de importação de quinina adulterada para o exército (ROZENFELD, 1998).

Nos últimos anos do século XIX e no início do século XX, apareceram na Inglaterra, Suíça e Estados Unidos as primeiras legislações e órgãos específicos de controle de medicamentos, com ênfase na proteção do consumidor contra as fraudes. A Noruega e a Suécia foram pioneiras no desenvolvimento de uma regulamentação voltada não somente para a segurança, mas também para a eficácia dos fármacos. Neste período ocorreram, nos Estados Unidos, importantes inquéritos sobre suspeitas de reações adversas, tais como os referentes às mortes súbitas durante anestesia por clorofórmio e icterícia nos enfermos tratados com salvarsan, um composto arsenical usado para o tratamento da sífilis (ROZENFELD, 1998; LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989). Em 1937, nos Estados Unidos, 107 pessoas morreram por falência renal, depois de tomarem um elixir com sulfanilamida que continha como veículo o dietilenoglicol (STROM, 1994). Assim, a *American Medical Association* criou o *Council on Pharmacy and Chemistry*, e finalmente, surgiu o *American Food, Drug and Inseticide Administration*, que mais tarde originou a agência norte americana de regulamentação, o *Food and Drug Administration - FDA* (ROZENFELD, 1998).

A evolução da indústria farmacêutica no mundo mostra o ponto de partida em pequenos estabelecimentos, farmácias de manipulação de produtos em sua maioria de origem vegetal, até os atuais complexos

industriais de alta tecnologia, instrumentação e automação dentro da tecnologia (BERMUDEZ, 1995).

Os estudos realizados mundialmente constatam abundância de produtos desnecessários ou com potencial tóxico inaceitável, prescrição irracional, automedicação e outras. Tais desvios decorrem, em última instância, do caráter lucrativo de atividade industrial na produção de medicamentos e afetam as condutas nas áreas de ensino, prescrição e principalmente de consumo (BERMUDEZ, 1995).

O desenvolvimento de produtos mais potentes tem sido responsável pelo aumento das possibilidades iatrogênicas¹. Entretanto, também existe uma tendência crescente de garantir a avaliação controlada dos medicamentos, não só quando são introduzidos no mercado, mas também ao seu uso em longo prazo. Os programas de avaliação têm sido desenhados para serem aplicados na apreciação dos tratamentos farmacológicos: avaliação da eficácia, da relação benefício/risco e da relação custo/benefício e, na auditoria da prática clínica (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

1.2 Reações adversas medicamentosas: um problema de saúde pública

Reação adversa é “qualquer efeito prejudicial ou indesejável que se apresente após a administração das doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade” (WHO, 1972).

Comenta-se que as reações adversas produzidas por medicamentos são tão antigas como a própria história. O Código de Hamurabi da Babilônia, datado de 2200 a.C., dizia que um médico que causasse a morte de um

¹ Iatrogenia: Doenças e manifestações que podem ser induzidas por atos cirúrgicos ou pela ação pouco prudente do médico, por mecanismo de sugestão, através de impactos emocionais, constituindo este grupo as chamadas doenças psicogênicas (LACAZ, CORBETT e COSSERMELLI, 1980).

paciente perderia as mãos. Hipócrates (460-570 a.C.) preconizava "não causem danos" (ROZENFELD, 1998) e Galeno (131-210) é o pioneiro de revelações quanto à saúde dos mineiros, fazendo descrições pungentes sobre as condições dos trabalhadores na ilha de Chipre a respeito de doenças produzidas por suas atividades. É interessante assinalar que Galeno também apresenta questões importantes sobre medicamentos, chamando a atenção de que efeitos potenciais venenosos existem em qualquer medicamento e que os perigos desses efeitos seriam menores nas plantas medicinais que nos medicamentos de origem animal ou mineral. Mas suas preocupações pioneiras só começarão a ser efetivamente demonstradas nos fins do século XVIII, quando Withering, médico e botânico inglês, faz a descrição de intoxicação por um fármaco – a intoxicação digitálica – ocorrendo no final do século XIX os primeiros inquéritos formais quanto à segurança de medicamentos em consequência de reações adversas observadas em pacientes (COSTA, 1999).

Em 1224 o Imperador de Hohenstaufen, Frederico II, implantou a inspeção regular dos compostos preparados nas farmácias e declarou que a vida de um fornecedor seria sacrificada caso o consumidor morresse (ROZENFELD, 1998; COSTA, 1999).

De qualquer modo, os primeiros inquéritos formais da época contemporânea sobre problemas de segurança de medicamentos datam do final de século XIX. As reações adversas provocadas por medicamentos não foram evidenciadas de maneira mais ou menos rápida. Foram necessários 47 anos para se descobrir que o analgésico amidopirina produzia intoxicação medular; a aspirina foi usada durante 39 anos antes de ser incriminada como responsável por causar hemorragia gástrica e outros vinte para que a notícia se espalhasse; os perigos do cloranfenicol, como causador da anemia aplásica, foram observados no início da década de 50, mas décadas depois as advertências ainda eram desconsideradas (ROZENFELD, 1998).

Graças ao acúmulo de conhecimentos no campo das ciências biomédicas e a concentração de recursos financeiros engendrada no pós-guerra, testemunhou-se, entre as décadas de 30 e 60, o mais intenso

desenvolvimento de toda a história das descobertas de agentes para profilaxia e terapêutica. Surgiram os antibióticos e os tranqüilizantes que revolucionaram a própria prática médica (DAVIES, 1985; ROZENFELD, 1998). Paralelamente, aparece em 1952 o primeiro livro inteiramente dedicado às reações adversas e, no mesmo ano, o *Council on Pharmacy and Chemistry* da *American Medical Association* implanta uma organização para monitorar as discrasias sanguíneas induzidas por fármacos (DAVIES, 1985; STROM, 1994; ROZENFELD, 1998).

Os EUA aprovaram, em 1962, a emenda *Kefauver-Harris*, reforçando os requisitos do FDA para comprovar a segurança dos fármacos, mediante a exigência de apresentação pelos fabricantes de extensos estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos e estudos clínicos bem controlados. Ademais, a emenda determinou a revisão da eficácia de todos os produtos aprovados entre 1938 e 1962; disso resultou o *Drug Efficacy Study Implementation*, desenvolvido pela *National Academy of Sciences*, culminando na remoção de milhares de produtos ineficazes e de associações em doses fixas (STROM, 1994; ROZENFELD, 1998).

Na área hospitalar, o FDA começou, a partir de 1960, a coletar os registros de reações adversas e a patrocinar programas de monitoramento de fármacos. Nas universidades iniciou-se a vigilância de antibióticos e de anticoagulantes. Estudos prospectivos pioneiros estimaram a incidência das reações adversas aos medicamentos (RAMs) durante a internação na faixa de 10% a 15%; ademais, 5% dos pacientes eram internados com RAMs, sendo que maioria delas responsáveis pela internação. Atualmente, a *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations* requer que cada hospital tenha um programa de monitoramento para as RAMs e um programa de avaliação do uso de fármacos (ROZENFELD, 1998).

O evento mais importante e dramático na farmacovigilância ocorreu em maio de 1961 quando um obstetra australiano, William McBride, relatou um aumento de 20% em malformações fetais e o aparecimento de malformação rara de membros, chamada focomelia (literalmente chamado de "membros da foca") associado ao uso do hipnótico talidomida em

gestantes. O impacto foi especialmente devastador na Alemanha Ocidental, onde a droga tinha sido comercializada como medicamento de venda livre. O desastre da talidomida também estimulou o desenvolvimento dos sistemas de notificação espontânea de reações adversas (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

No mundo, cerca de 10.000 crianças nasceram com deformações, devido à exposição à talidomida. De forma circunstancial o FDA havia atrasado a comercialização devido a alguns casos de hipotireoidismo e neurite periférica que se associavam à talidomida. Até então, a maioria dos organismos estatais (excetuando os Estados Unidos a partir de 1937) se ocupava unicamente de controlar a qualidade de fabricação dos medicamentos e o emprego de alguns fármacos (quase que exclusivamente os capazes de produzir dependência). O efeito do escândalo da talidomida duraria muito tempo e em grande número de países propôs-se a criação de uma legislação específica e a necessidade de exigir as provas de toxicidade dos medicamentos, incluindo da teratogenicidade, na documentação do registro (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

Vários outros medicamentos foram responsáveis por sérios problemas de saúde pública como o dietilestilbestrol (adenocarcinoma de vagina em adolescentes, nas décadas de 40 e 50). Em 1974, foi a vez do betabloqueador cardioseletivo practolol por estar envolvido com a síndrome oculomucocutânea e peritonite esclerosante. O antiinflamatório benoxaprofeno em 1982 foi retirado do mercado devido às notificações de icterícia em pessoas de idade avançada, causada pela fotossensibilidade do fármaco (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

A neuropatia mielo-óptica subaguda é um transtorno neurológico raro que não teve uma explicação causal adequada até que investigadores japoneses relacionassem este processo com a ingestão de hidroxiquinoleínas halogenadas usadas com frequência no tratamento e na prevenção de gastroenterite inespecífica. Esta "nova" doença apresentava no Japão um padrão sazonal e por isso a primeira suspeita foi de que se tratava de uma afecção de etiologia infecciosa. As investigações epidemiológicas

posteriores demonstraram que muitas das vítimas desta neuropatia tinham uma história prévia de ingestão de grandes quantidades de hidroxiquinoleínas e que a incidência sazonal da neuropatia se explicava pela baixa incidência também sazonal da gastroenterite para a qual se administrava as hidroxiquinoleínas. A venda do medicamento e a incidência da doença se correlacionavam muito estreitamente e quando o produto foi retirado do mercado pelo governo japonês a enfermidade praticamente desapareceu (LAPORTE e TOGNONI, 1993).

As reações adversas a medicamentos constituem, portanto, um tema de preocupação mais ou menos recente. O desastre produzido pela talidomida foi talvez um dos mais importantes condicionantes para que na atualidade o interesse da farmacologia se concentrasse fundamentalmente na seleção de medicamentos, partindo dos conceitos de eficácia, relação benefício-risco e relação benefício-custo (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989). Este episódio marcou tragicamente o início de uma nova era no controle das reações adversas aos medicamentos e da necessidade de definir, quantificar, estudar e prevenir os seus efeitos indesejáveis. Assim, foi caracterizada pelo lançamento de estratégias mais inteligentes e menos policiais e pela diversificação e expansão dos mecanismos de regulamentação e monitoramento. Multiplicaram-se as iniciativas em todos os níveis da organização social: nacional, supranacional e regional (ROZENFELD, 1998).

Para estabelecer perfil da oferta de especialidades farmacêuticas em cada país, existem os órgãos reguladores. Estes foram criados pelas necessidades de disciplinarem interesses industriais conflitivos como patentes e nomes comerciais, para evitar fraudes e assegurar à população produtos seguros e eficazes. Neste sentido, deve-se ter em mente que por mais rigorosos que sejam os ensaios clínicos e os estudos observacionais, por mais racionais que sejam as prescrições e por mais éticos que sejam os que prescrevem, dispensam, transportam ou vendem medicamentos, ainda assim, estamos diante de substâncias cujos riscos de efeitos tóxicos não

podem ser totalmente eliminados ou, às vezes, sequer conhecidos (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

1.2.1 Reações adversas a medicamentos: classificação

A classificação mais utilizada é a proposta por Rawlins e Thompson, segundo os quais, as reações adversas produzidas por medicamentos poderiam subdividir-se em dois grandes grupos Tipo A e Tipo B (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002).

As reações do Tipo A seriam o resultado de ação ou efeito farmacológico exacerbado, porém normal, de um fármaco administrado em doses terapêuticas habituais. Exemplo: bradicardia produzida pelos bloqueadores β -adrenérgicos; hemorragia produzida pelos anticoagulantes; sonolência produzida por um ansiolítico ou a distonia produzida por uma ortoprâmida. Trata-se de quadros previsíveis quando se conhecem as propriedades farmacológicas do produto administrado; geralmente dependem da dose e, apesar de apresentarem elevada incidência e morbidade na comunidade a sua letalidade é usualmente baixa (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

As reações do Tipo B são efeitos farmacológicos totalmente anormais e inesperados considerando-se as propriedades farmacológicas de um medicamento administrado em doses terapêuticas habituais em paciente com mecanismos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção normais. Exemplo: Hipertermia maligna por anestésicos, porfiria aguda, e a maioria das reações de hipersensibilidade alérgica. Em geral, são quadros imprevisíveis que não costumam ocorrer nas provas toxicológicas pré-clínicas com animais de experimentação. Ainda que sua incidência e a morbidade que produzem seja baixa, sua letalidade pode ser alta (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

1.3 Farmacovigilância

Farmacovigilância é o conjunto de atividades destinadas a identificar e a avaliar os possíveis efeitos do uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos na população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos por fármacos na sua etapa de comercialização. Originalmente se pretende estudar os efeitos desejáveis e os indesejáveis. Outros termos têm sido propostos: monitorização, seguimento e avaliação; todos possuem o mesmo significado geral (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

Recentemente, a importância da farmacovigilância tem sido ampliada para incluir fitoterápicos, medicamentos tradicionais e complementares, produtos derivados de sangue, produtos biológicos, aparelhos médicos e vacinas (WHO, 2002).

Após o episódio da talidomida, nos Estados Unidos e na Europa passou a haver uma exigência mais rigorosa de estudos que suficientemente demonstrassem e definissem o grau de eficácia e de segurança de cada novo produto proposto pela indústria para registro (CASTRO, 2000).

Inicialmente a nova molécula é testada *in vitro* e em animais de laboratório quanto às suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas e quanto à sua toxicidade aguda, sub-aguda (doses repetidas) e crônica (doses repetidas), bem como quanto à ocorrência de efeitos teratogênicos, mutagênicos e carcinogênicos (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002). Concluída satisfatoriamente esta fase, segue-se a pesquisa em seres humanos, realizada em quatro fases, as três primeiras antes da aprovação da comercialização, e a quarta, pós-comercialização (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002; CASTRO, 2000).

Em geral, os estudos clínicos anteriores à comercialização de um novo fármaco (fase I, II e III) oferecem uma idéia muito clara da eficácia do novo produto em precisas indicações e os estudos posteriores à

comercialização (fase IV) focam seus objetivos nos efeitos indesejáveis dos medicamentos (CASTRO, 2000).

Fase I ou estudo de farmacologia humana. É o primeiro contato de um organismo humano com a molécula em estudo. Dura cerca de um ano, e envolve de 20 a 80 voluntários, geralmente saudáveis. Assim, nesta fase a administração do fármaco em estudo, geralmente, não tem finalidade terapêutica. Esta fase tem como objetivo fazer uma avaliação preliminar da tolerabilidade e da segurança, estudar a farmacocinética, isto é, a absorção, a distribuição, as vias de metabolização, quais os metabólitos formados, a excreção, a meia-vida de eliminação, definir a via de administração preferencial e estudar a farmacodinâmica. Ao final desta fase, 50 a 70% das moléculas são abandonadas por problemas de toxicidade (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002; CASTRO, 2000).

Na Fase II ou estudo terapêutico exploratório, o objetivo principal é explorar a eficácia terapêutica em pacientes selecionados, além de ampliar as observações sobre a segurança do fármaco. Esta fase usualmente dura até dois anos e envolve 50 a 200 pacientes, rigorosamente selecionados, portadores da doença ou do sintoma que serão a indicação alvo do novo fármaco. Nesta fase determinam-se as doses e o esquema terapêutico que serão testados na fase seguinte (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002; CASTRO, 2000).

No estudo terapêutico confirmatório ou Fase III, os objetivos são demonstrar a eficácia, estabelecer o perfil de segurança, reunir dados para estabelecer a relação benefício/risco e estabelecer a relação dose-resposta. Esta fase dura cerca de três anos e envolve de 1000 a 3000 pacientes, ou mais, dependendo do fármaco. Concluída a fase III, o fabricante solicita o registro do fármaco (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002; CASTRO, 2000).

Os ensaios clínicos e outras investigações na pré-comercialização de um fármaco são realizados em condições muito diferentes da prática clínica habitual porque, em geral, o número de pacientes que participam é

comparativamente reduzido; são realizadas em populações selecionadas onde não se incluem crianças, idosos, mulheres grávidas, nem pacientes com mais de uma doença, nem os que apresentam contra-indicações potenciais para receber o novo fármaco. São realizados em restritas condições de controle, com uma relação peculiar entre o médico e o paciente, que não é com frequência, a que se estabelecerá na prática clínica habitual (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989; CASTRO, 2000).

Quando um medicamento é comercializado pela primeira vez, é impossível conhecer de maneira completa seus possíveis efeitos desejáveis ou indesejáveis e, conseqüentemente, é essencial a vigilância do possível aparecimento de efeitos não detectados nas primeiras fases do desenvolvimento do fármaco. A farmacovigilância visa a identificação e avaliação de efeito indesejável na fase pós-comercialização de um novo fármaco, por isso, é necessário o monitoramento do seu uso na pós-comercialização. Com o elevado número de medicamentos potentes utilizados na atualidade, a necessidade da farmacovigilância é considerada não apenas uma questão de princípio, mas também uma necessidade prática (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002).

Assim, os estudos pós-comercialização ou Fase IV acompanham a trajetória do novo medicamento na sociedade, estabelecendo seu valor terapêutico e seu real perfil de segurança (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002; CASTRO, 2000).

1.3.1 Objetivos da farmacovigilância

Os principais objetivos da farmacovigilância são identificar os efeitos indesejáveis dos medicamentos – não descritos previamente -, quantificar o risco desses efeitos associados ao uso de determinados fármacos, informar e educar os profissionais de saúde e oferecer sugestões de eventuais medidas administrativas a serem implementados sobre tais produtos (ARRAIS *et al.*, 2002). A importância da farmacovigilância, advém de certas

limitações, decorrentes de questões técnicas inerentes ao processo desenvolvido até a aprovação da comercialização de determinado fármaco que, mesmo contando com a observação de cuidados rigorosos, dificilmente permitem conhecer o perfil de reações adversas pouco frequentes. Essas reações somente serão identificadas após a comercialização do produto, a exemplo das que só aparecem após tratamento prolongado ou após muito tempo de suspensão do uso do fármaco, ou ainda, as que aparecem apenas em subgrupos específicos da população (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

1.3.2 Farmacovigilância e Saúde Pública

As reações adversas a medicamentos são um problema de saúde pública pois, ainda que em geral as reações adversas sejam de caráter leve ou moderado, não se pode esquecer que também podem produzir a morte ou podem ser responsáveis por lesões irreversíveis (ROZENFELD, 1989).

Com as demandas do sistema de saúde, sempre crescentes, é importante considerar o custo de eventos adversos a medicamentos. Segundo STROM (1994), esses custos podem ser muito maiores que o custo do medicamento, se esses efeitos adversos resultam em atendimento médico adicional e possivelmente hospitalizações.

Quanto à porcentagem de internações causadas pelas RAMs, este é um aspecto levantado por vários autores e são variáveis, Lazarou (1998) cita que é de 15,1%, Hallas (1993) informa que é de 11,4% e o mesmo autor (1996) cita em outro trabalho que é de 8,4% e ainda Funchs (1998), citando a OMS, descreveu que de 3 a 5% das admissões hospitalares ocorrem devido a RAMs, 10 a 20% dos pacientes hospitalizados apresentam as RAMs e 40% dos usuários de medicamentos na comunidade apresentam essas reações. Dados de literatura indicam que 50% das RAMs seriam evitadas, se as pessoas usassem o medicamento corretamente. Prevenir a ocorrência de RAMs tem implicações, tanto na qualidade de vida do

paciente, quanto no sistema de saúde, que gastaria menos com os tratamentos recorrentes advindos da ocorrência das RAMs (VIDOTTI, 2000).

No Brasil não existem informações sobre internações provocadas por RAMs, nem a sua ocorrência durante a internação. Existem alguns estudos, como um realizado em Porto Alegre em 1977, o qual revelou que 5,7% das internações no Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre eram devidas a efeitos adversos a medicamentos e outro realizado na Unicamp, onde foi determinado que cerca de 8% das internações eram devidas as RAMs (VIDOTTI, 2000). O número de internações ocorridas no Brasil, em 2002, foi de 11.713.809 (BRASIL, 2002).

Os dados disponíveis sobre a segurança dos medicamentos utilizados, inclusive para registro dos mesmos, na maioria dos casos provêm de países com características muito diferentes das nossas. Só isso já justificaria a necessidade de um sistema de farmacovigilância (VIDOTTI, 2000).

1.4 Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial de Saúde (OMS)

Nas resoluções adotadas pela Assembléia Mundial da Saúde em 1962 e 1963 foi solicitado ao diretor-geral que iniciasse um programa para promoção da segurança e da eficácia dos medicamentos. Recomendava-se aos Estados Membros que coletassem informação sobre reações adversas. Como consequência das pretensões expressas nestas resoluções, a OMS convocou, em 1964 e 1965, as reuniões de grupos de peritos (LAPORTE e TOGNONI, 1993).

Em 7 de fevereiro de 1968 inicia-se o projeto sob responsabilidade da OMS. Dez países participaram da fase piloto implantando centros nacionais: Austrália, Canadá, Tchecoslováquia, Alemanha, Holanda, Irlanda, Nova Zelândia, Suécia, Inglaterra e Estados Unidos. Durante os dois anos piloto o centro recebeu 24.719 notificações. Uma terminologia especial foi

desenvolvida para reações adversas e face à variedade de nome dos fármacos desenvolveu-se uma classificação para os medicamentos. Após os primeiros passos da coordenação técnica do Programa Internacional de Farmacovigilância na sede central da OMS em Genebra, a coordenação foi transferida para o atual Centro Colaborador Internacional da OMS para Farmacovigilância de Uppsala na Suécia. Esse centro foi fundado em 1978. A responsabilidade do Programa é da OMS, mas o Centro é financiado pelo governo sueco (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989; CASTRO, 1997). Após a transferência passou-se a adotar a *Anatomic Therapeutic Classification* (ATC) para classificar os fármacos. Foram desenvolvidos programas para análise de dados e elaborados testes específicos para detectar associações entre fármacos e reações adversas (CASTRO, 1997).

Em cada país há um centro nacional e, em alguns países, vários centros regionais, que recebem notificações, classificam as suspeitas de reações, segundo sua relação causal com o fármaco suspeito, armazenam e processam as informações e periodicamente (a cada três meses) as enviam ao Centro Colaborador Internacional do Programa, situado em Uppsala (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

Atualmente, são 70 os países membros oficiais ao Programa Internacional da OMS. Além destes, há 6 países membros associados, que são aqueles com forte potencial, mas não são reconhecidos formalmente como centro de monitorização de RAMs (WHO, 2003).

A relação dos países membros oficiais que participam do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos e o ano de início é apresentada no Anexo A.

Entre os sistemas de detecção e quantificação de reações adversas o mais utilizado internacionalmente é o da notificação espontânea, realizada pelo prescritor, das suspeitas de efeitos indesejáveis que os fármacos provocam em seus pacientes (LAPORTE e TOGNONI, 1993).

1.4.1 Funções do Centro Colaborador Internacional do Programa

Tal como consta do acordo entre a OMS e o governo sueco, as funções do Centro devem ser:

1. coletar, analisar, armazenar, elaborar e tabular as informações sobre suspeitas das reações adversas a fármacos recebidos dos centros nacionais que participam do Programa Internacional de Farmacovigilância;
2. fazer um seguimento da literatura científica no campo das reações adversas a medicamentos;
3. desenvolver métodos para avaliar a quantidade e o significado das reações adversas e para obter sinais de avisos precoces sobre efeitos indesejáveis produzidos pelos medicamentos;
4. iniciar e realizar estudos científicos sobre o aparecimento de reações adversas a medicamentos;
5. oferecer a OMS os resultados obtidos das atividades citadas nos pontos anteriores e ajudá-la na preparação de informação relevante para distribuição aos centros nacionais e aos outros centros;
6. contribuir para o estabelecimento e desenvolvimento de centros nacionais de farmacovigilância em países em vias de desenvolvimento e a melhoria dos seus programas de farmacovigilância;
7. organizar, em colaboração com a OMS, reuniões científicas para revisar e avaliar a informação coletada no Centro (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

1.4.2 Utilização dos dados obtidos no Programa de Farmacovigilância da OMS

Um dos principais objetivos do Programa Internacional era detectar rapidamente novas reações adversas, graças à reunião de dados de vários países em um único centro. Geralmente, esta atividade é denominada "sistema de alerta precoce". O trabalho de cooperação entre os centros nacionais e o Centro Colaborador de Uppsala tem permitido publicar algumas reações adversas de interesse geral (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

Os países participantes podem utilizar a informação disponível na base de dados do Centro Colaborador. A informação nova é distribuída aos centros nacionais em documentos trimestrais. Esta informação é ainda incluída num documento anual, uma espécie de "Catálogo telefônico", no qual estão os tipos e as quantidades das associações fármaco-reação existentes na base de dados. Em determinados casos, por exemplo, quando existe um problema com um fármaco em um país, este pode pedir ao Centro mais informação sobre esta reação: geralmente esta atividade se denomina "reforço do sinal". Se o mesmo tipo de reação foi registrado em outros países, é mais provável que o sinal constitua realmente uma reação adversa. Dispõe-se de programas para a realização padronizada de buscas na base de dados. Alguns deles podem ser aplicados pelos próprios centros nacionais através de conexões por rede de informática de terminais periféricos com o computador central de Uppsala (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

O Centro também atua como agência de informação sobre reações adversas para os países participantes e facilita os contatos e o intercâmbio de informações entre os países. Uma maneira de fazê-lo é mediante a *WHO Adverse Reaction Newsletter*, que é distribuída aos centros nacionais quatro vezes por ano. Contém, por exemplo, informações sobre decisões reguladoras referentes a problemas de segurança de medicamentos que

estão em discussão e informação sobre os pedidos de buscas de informação que se realiza na base de dados da OMS (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

1.4.3 Desenvolvimento de Programas Nacionais

Em geral os sistemas de farmacovigilância desenvolvidos em cada país seguiram o mesmo esquema. Organiza-se um centro nacional, em alguns casos centros regionais, para os profissionais de saúde notificarem espontaneamente as suspeitas de reações adversas produzidas por medicamentos, coletar e processar as notificações e finalmente elaborar e divulgar os resultados mais interessantes. Na maioria dos casos, o centro tem sido formado por uma parte executiva com pessoal médico e/ou de outro tipo que realiza o trabalho cotidiano, que em grande parte é rotineiro. Esta equipe é apoiada por um comitê consultivo de peritos com responsabilidade geral sobre o sistema e com o compromisso concreto sobre as ações que se deve empreender, como por exemplo, informações em circulares sobre problemas específicos detectados pelo sistema, compilações periódicas de estatísticas nacionais sobre reações adversas ou propostas - dirigidas ao organismo do país responsável pelo registro de medicamentos - sobre ações específicas que devem ser realizadas em relação aos possíveis riscos em sua gravidade resultante da administração de determinados fármacos (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

Normalmente, pedem-se notificações de médicos e dentistas, mas em alguns países também se solicita a farmacêuticos e a enfermeiros que participem deste programa. É evidente que as reações adversas mais graves, assim como as atribuídas a medicamentos de recente comercialização, são as de maior interesse. Em alguns programas nacionais solicitam-se notificações sobre qualquer reação adversa observada. Os médicos, que já se sentem sobrecarregados pela atividade habitual, podem considerar que a notificação de reações adversas menores e bem

conhecidas é uma tarefa supérflua e podem ter a tendência a cooperar menos com o programa (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

No centro nacional se valoriza a possível relação de causa e efeito entre a ingestão do medicamento e o acontecimento clínico notificado, a partir de fatores como a sequência temporal, a dose, o conhecimento prévio da farmacologia do produto considerado, outros fármacos suspeitos de tê-la produzido e em certas ocasiões a reexposição ao medicamento. Em alguns casos os dados registrados na ficha de notificação podem não ser suficientes para a avaliação, e é necessário solicitar informação adicional ao notificador (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

Para o bom funcionamento do sistema de farmacovigilância é necessário um número elevado de notificações. Para isto é importante a distribuição de folhetos, fichas de notificação, boletins, informativos ou circulares sobre resultados obtidos, assim como a publicação de informes de investigação dos problemas relacionados às reações adversas produzidas por medicamentos, em revistas médicas nacionais (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

Os sistemas de relatos espontâneos são primeiramente desenhados para detectar novas reações adversas. Elas produzem sinais a respeito de possíveis RAMs, criam hipóteses para estudos subsequentes. A próxima etapa é para aceitar ou refutar estas hipóteses; estimar a incidência relativa e o excesso do risco das RAMs; explorar o mecanismo envolvido e para identificar grupos especiais de risco (STROM, 1994).

Alguns exemplos de publicações sobre novas RAMs durante o ano de 1980 que foram descobertos por meio de relatos espontâneos ou onde o relato espontâneo tem reforçado suspeitas anteriores podem ser observados no Anexo B.

1.4.4 Desenho de um sistema completo de farmacovigilância

Durante algum tempo a farmacovigilância se baseou na notificação de reações adversas em revistas médicas; logo começaram a organizar registros específicos. Nas últimas décadas se tem realizado grandes avanços. Têm se desenhados diversos tipos de estratégias complementares de farmacovigilância, baseadas em métodos epidemiológicos (LAPORTE e TOGNONI, 1993).

Do ponto de vista conceitual, um sistema completo de farmacovigilância requer os seguintes elementos:

1. notificação espontânea de reações adversas;
2. estudos de coortes, seguimento de grande número de pessoas expostas a fármacos específicos, com o objetivo de detectar alguns acontecimentos importantes, mas pouco frequentes para serem descobertos em ensaios clínicos. Em geral não se pretende identificar acontecimentos muito raros e podem ser caros;
3. vigilância do tipo caso-controle de doenças que geralmente são muito pouco frequentes para serem detectados por estudos de seguimento. Nestes programas são identificados pacientes internados em hospitais com uma gama selecionada de doenças e se obtém histórias detalhadas do uso prévio de medicamentos. Então é possível realizar comparações múltiplas e se pode identificar associações entre as doenças e o uso prévio de determinados medicamentos. É necessário determinar a possibilidade de que se exista uma hipótese de causalidade entre um fármaco específico e uma doença específica;
4. estudos de caso-controle de doenças excepcionalmente raras (mas graves) selecionadas para serem estudadas porque se sabe (ou se suspeita) que com frequência são induzidas por fármacos;

5. estudos de *ad hoc* desenhados para testar hipóteses geradas por qualquer uma das estratégias descritas anteriormente (LAPORTE e TOGNONI, 1993).

1.5 O sistema brasileiro de Vigilância Sanitária

No Brasil, antes da chegada do primeiro físico-mor, em 1553, com o 2º. Governador Geral do Brasil, já existia o boticário, que acompanhara a comitiva do 1º. Governador Geral, respondendo pelo corpo sanitário. O exercício de farmácia tem início com os jesuítas (COSTA, 1999), uma vez que as ordenações do Reino Unido do século XVI estabeleceram que a distribuição de drogas era privativa de boticários (ROZENFELD, 1998). Com o tempo, o exercício da farmácia passa a ser partilhado com boticários aprovados pelo físico-mor do Reino ou pelo delegado-comissário do Brasil enquanto o comércio de drogas e medicamentos vai se estabelecendo por meio de quase todos os comerciantes, mesmo que contrariando as Ordenações Filipinas (COSTA, 1999).

O Regimento de 1744 prescreve detalhadamente o campo de atuação e modo de atuar dos comissários, fixa os emolumentos que devem ser percebidos pelas diversas autoridades em cada exame e visita as boticas; os percentuais a serem repassados para as muitas instâncias e o detalhamento da prestação de contas que deve ser encaminhada ao físico-mor do Reino, pelo seu delegado, que é auxiliado nesse ofício por um escrivão e um meirinho. Pelo Regimento, compete ao comissário inspecionar as boticas de três em três anos, as lojas de drogas e as boticas dos navios que cheguem ao porto, apreender drogas alteradas, bem como fazer exame dos oficiais de botica; compete-lhe também verificar se um cirurgião está praticando medicina ou aplicando remédios, se um boticário está exorbitando nos preços ou receitando ou se uma pessoa não habilitada prepara e vende remédios (COSTA, 1999), pois o Regimento proíbe a distribuição de drogas por estabelecimentos não habilitados, fixando multas e apreendendo o

estoque nos casos de violação da lei; cria a figura do profissional responsável; exige que as boticas possuam balanças, pesos, medidas, medicamentos galênicos, produtos químicos, vasilhames e livros elementares e cria a fiscalização sobre a conservação das drogas e dos vegetais medicinais (ROZENFELD, 1998).

Em 1809, criou-se, no Rio de Janeiro, a cadeira de Medicina Clínica teórica que continha matéria médica e farmacêutica, polícia médica, higiene e terapêutica (ROZENFELD, 1998) e, neste mesmo ano, criou-se também o cargo de provedor-mor de Saúde da Corte e Estados do Brasil, este considerado embrião do futuro Serviço de Saúde dos Portos, sendo-lhe atribuída à finalidade de “preservar o bem público e particular” que estava sujeito a alterações decorrentes de contágio por doenças, através dos navios, passageiros e mercadorias que chegam aos portos brasileiros. O provedor-mor dispõe de delegados nos Estados, denominados guardas-mores da Saúde. A partir de 1810, o cargo de provedor-mor passa a ser exercido pelo físico-mor (COSTA, 1999). As visitas às boticas e as inspeções sanitárias foram exercidas pelo físico-mor e cirurgião-mor do Império até 1828, e posteriormente pelas Câmaras Municipais. Mais tarde, a Sociedade de Medicina passou a exercer algumas ações de regulamentação, tais como aplicar multas aos que faziam propaganda em lugares públicos, anunciavam a cura pela imprensa ou vendiam remédios não aprovados pela Sociedade ou por uma Faculdade de Medicina (ROZENFELD, 1998).

Em 1832, a Câmara Municipal do Rio de Janeiro, sob influência da Sociedade de Medicina e Cirurgia, elabora e promulga o Código de Posturas, estabelecendo-se legislação ampla que engloba muitas ações do campo de Vigilância Sanitária, entre elas a prática de concessão de licença para as fábricas (COSTA, 1999).

Entre a segunda metade do século XIX e a primeira metade do século XX, apareceram as primeiras regulamentações para garantir a qualidade dos medicamentos (ROZENFELD, 1998).

O Decreto nº. 19.606 de 1931, regulamentado pelo Decreto nº. 20.377 do mesmo ano, estabeleceu normas para o controle sanitário e a atuação da indústria farmacêutica no Brasil, inovando em alguns aspectos, entre os quais o condicionamento da venda dos produtos que agem no sistema nervoso central e causam dependência física ou psíquica à retenção de receita médica na farmácia (ROZENFELD, 1998). O mesmo decreto, em seu artigo 84 estabelece: A indústria farmacêutica propriamente dita compreende a manipulação e o fabrico de agentes medicamentosos de qualquer espécie, químicos, galênicos, biológicos etc., formando duas classes: produtos officinais e especialidades farmacêuticas. Sendo definida como especialidade farmacêutica “toda fórmula invariável, com denominação especial, para ser dada ao comércio em embalagem original” (COSTA, 1999).

Como a especialidade farmacêutica é propriedade privada registrável no órgão encarregado do registro de propriedade industrial de marca de fábrica – assim a concebeu o Estado ao assinar o acordo de patentes – mas não é uma propriedade qualquer, as disposições normativas tratam de sua especificidade, determinando os agentes habilitados a requerer o registro e a prova documental para a habilitação (COSTA, 1999).

As preocupações com a regulamentação das atividades, fixação de requisitos legais e sanitários para o funcionamento dos estabelecimentos, propriedade da especialidade farmacêutica e vinculação da sua produção a um responsável técnico, não são acompanhadas de efetiva preocupação com os medicamentos em si. As exigências para o licenciamento da especialidade farmacêutica – muito simplificadas – e para os conteúdos de rotulagem e prospectos revelam concepção simplista, não científica, do medicamento, que o reporta apenas à compreensão do remédio – o que cura – contida no termo *phármakon* que lhe originou. O processo de licenciamento do medicamento fundamenta-se num Relatório Técnico que contém informações sobre a especialidade farmacêutica, produzidas pelo proponente e colhidas na literatura técnica. O consumo do produto é a medida da eficácia e segurança nos casos dos produtos estrangeiros, quando se determina, entre os requisitos adicionais, que a ação terapêutica

do produto seja comprovada no país de origem pelo uso ininterrupto por mais de um ano (COSTA, 1999).

O elemento qualidade, embora pressuposto e constituinte da Farmacopéia, só aparece claramente pela negação, isto é, quando o texto normativo caracteriza produtos considerados fraudados, alterados, falsificados ou impróprios para o uso farmacêutico, conceitos que giram em torno da noção de qualidade, cuja supressão é enquadrada como crime (COSTA, 1999).

No plano regional, os Estados do Paraná e de São Paulo foram pioneiros. No Paraná, a legislação de 1864 regulamentou a concessão de habilitação para o exercício da medicina e da farmácia. Em São Paulo, criou-se no final do século XIX um corpo delegado para fiscalizar as profissões médicas, e em 1938 o Serviço de Laboratórios de Saúde Pública, abrangendo o Instituto Butantã, o Instituto Bacteriológico e o Laboratório de Análises Químicas e Bromatológicas, esses dois últimos fundiram-se dois anos depois e deram lugar ao Instituto Adolfo Lutz (ROZENFELD, 1998).

Na década de 60 aparece novo conceito – o de vigilância – que é incorporado no discurso da luta contra as doenças, somando-se ao conceito de controle. O conceito de vigilância epidemiológica, desenvolvido nos anos 50, consolida-se no final da década de 60; e é nesta década que o termo vigilância sanitária passa a denominar o conjunto de ações de controle sanitário na área de portos e fronteiras para, em meados da década de 70, sem elaboração, ser incorporado também como controle sanitário de produtos e serviços de interesse da saúde (COSTA, 1999).

Os instrumentos normativos como leis, decretos-leis, decretos e portarias adquirem significativa importância numérica. Com a instauração do período autoritário em 1964, o decreto-lei volta a predominar como instrumento regulamentador, em vez de leis (COSTA, 1999).

Os principais marcos normativos desta época são o Decreto nº. 20.397 de 1946, que aprova o Regulamento da Indústria Farmacêutica; a Lei nº. 1.283 de 1950, que institui a Inspeção Federal de Produtos de Origem

Animal e o Decreto nº. 30.691 de 1952, que a regulamenta; a Lei nº. 1.920 de 1953, que cria o Ministério da Saúde; a Lei nº. 2.312 de 1954, que estabelece normas gerais de defesa e proteção da saúde e o Decreto nº. 49.974-A de 1961 que a regulamenta, sob a denominação de Código Nacional de Saúde; o Decreto nº. 57.632 de 1966, que estabelece normas técnicas no campo da “Saúde Internacional” e reintroduz o termo “vigilância sanitária” (COSTA, 1999).

Em 1953, no governo de Café Filho, foi criado o Ministério da Saúde, ficando mantidos o Departamento Nacional de Saúde, o Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e o Serviço de Saúde dos Portos. Em 1956 foi criado o Departamento Nacional de Endemias Rurais (COSTA, 1999).

A Lei nº. 2.312 de 1954, incorpora um amplo campo de ações sanitárias, estabelecendo normas gerais sobre defesa e proteção da saúde (COSTA, 1999).

A Instrução Normativa nº. 70, de 15 de outubro de 1953, institui taxas múltiplas de câmbio, diferenciando os produtos em cinco categorias, incluindo os produtos e insumos farmacêuticos entre aqueles de taxas mais baixas, favorecendo a importação de matérias-primas pelas empresas transnacionais, que passaram a produzir produtos que anteriormente importavam (BERMUDEZ, 1995).

A Lei nº. 2.817 de 1954 cria o Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos (LCCDM), instrumento fundamental de controle sanitário de produtos (COSTA, 1999).

A influência do setor industrial farmacêutico no aparato estatal é reconhecida pelo Decreto nº. 38.324, de 19 de dezembro de 1955, que eleva a Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica (Abifarma) – um órgão patronal - à categoria de órgão técnico consultivo governamental (COSTA, 1999).

A Instrução Normativa nº. 113, de 17 de janeiro de 1955, promoveu facilidades para a instalação de empresas estrangeiras, autorizando a Carteira de Comércio Exterior (Cacex) a emitir licenças de importação sem a

devida cobertura cambial para investimento em equipamentos a serem instalados (BERMUDEZ, 1995).

A Lei nº. 5.991 de 1973 dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos e prevê a colheita de amostras periódicas e interdição do estoque em estabelecimentos suspeitos de fraude (ROZENFELD, 1998).

No Decreto nº. 79.094 de 1977 (BRASIL, 1977), há seis artigos que tratam do cancelamento de registro e a Lei nº. 6.360 de 1976 (BRASIL, 1976) trata também da imediata retirada do mercado de produtos inócuos e daqueles cujos efeitos danosos sejam comprovados ou conhecidos, e também da propaganda dos produtos farmacêuticos.

A Portaria nº. 577, de 20 de dezembro de 1978, recomenda à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde que adote providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, que terá por finalidade a notificação e avaliação das reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1978).

A primeira definição de Vigilância Sanitária abrangendo ações de controle sanitário, dada pelo Ministério da Saúde em 1985, situa essa ação como: "conjunto de medidas que visam elaborar, controlar a aplicação e fiscalizar o cumprimento de normas e padrões de interesse sanitário relativos a portos, aeroportos e fronteiras, medicamentos, cosméticos, alimentos saneantes e bens, respeitada a legislação pertinente, bem como o exercício profissional relacionado com a saúde" (COSTA, 1999).

A Lei Orgânica da Saúde (Lei nº. 8080, de 19 de setembro de 1990) contempla o atual conceito de Vigilância Sanitária como sendo "um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e prestação de serviços de interesse da saúde" (COSTA, 1999).

A Lei nº. 9.782 de 1999 cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a qual, entre outras, contempla a implementação e execução da vigilância toxicológica e farmacológica (BRASIL, 1999a). No artigo 35 do Regimento Interno da mesma estabelece a Gerência de Farmacovigilância e suas competências (BRASIL, 2000a).

A Resolução nº. 391, de 09 de agosto de 1999, que regulamentou a implementação de medicamento genérico no País, preconiza, em sua terceira etapa, o pós-registro, o relatório de reações adversas e a ineficácia terapêutica (BRASIL, 1999c), porém, até os dias de hoje, isto não está sendo cobrado das empresas. A mesma foi revisada e está em vigor como Resolução RDC nº. 135 e anexos, publicada no Diário Oficial da União, em 2 de junho de 2003.

Para outros medicamentos, desde 1994, a Portaria nº. 83/MS/SVS, de 16 de agosto de 1994, determina que na revalidação de registro de produto deverá ser apresentado relatório de farmacovigilância do período anterior e trabalhos científicos, se for o caso (BRASIL, 2003).

Embora não façam parte das práticas vigentes na cultura institucional da Vigilância Sanitária no Brasil, outras atividades são fundamentais para acompanhar e avaliar continuamente a qualidade dos produtos, de tecnologias médicas e do ambiente, e também para fundamentar as normas e medidas. Essas outras atividades já estão incorporadas às práticas sanitárias de países desenvolvidos que fazem uso sistemático de pesquisa epidemiológica e de laboratório, da vigilância epidemiológica de eventos adversos à saúde e também da monitorização (COSTA, 1999).

1.6 Histórico da farmacovigilância no Brasil

Lacaz e colaboradores podem ser considerados como pioneiros no Brasil em alertar os profissionais de saúde para o risco relacionado ao uso de medicamentos. Esses autores não só publicaram o primeiro livro sobre o assunto, intitulado “Doenças latrogênicas”, como promoveram na primeira

metade da década de 1970 cursos de extensão em farmacoterapia, que até hoje seriam bastante atuais pelo enfoque prioritário que imprimiam ao uso racional de medicamentos (CASTRO, 2000).

Nos meados da década de 70, foi criada a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SNVS/MS), anteriormente denominada Serviço de Fiscalização da Medicina e Farmácia, o qual originalmente denominava-se Serviço de Fiscalização de Medicina (COSTA, 1999). Entre 1985-87, a Divisão de Medicamentos do Ministério da Saúde (DIMED) tenta implementar uma nova política de vigilância sanitária de medicamentos (CASTRO, 2000), mas não se obteve resultado.

No ano de 1989, com objetivo de chamar atenção para a necessidade de assegurar o uso racional de medicamentos nos serviços de saúde e incentivar a formação de profissionais em farmacoepidemiologia, foi organizada em São Paulo a primeira oficina de trabalho nesse campo de conhecimento (CASTRO, 2000).

Um acontecimento relevante para o desenvolvimento da farmacoepidemiologia² no Brasil foi a criação, em São Paulo, da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (Sobravime), em 30 de novembro de 1990. Esta é uma sociedade civil sem fins lucrativos, constituída por pessoas físicas e jurídicas, com interesse em estudos e investigações científicas sobre vigilância de insumos farmacêuticos e medicamentosos (CASTRO, 1999).

Simultaneamente à criação da Sobravime, surgiu o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM), na Universidade Federal do Ceará. Desde então, esse grupo vem atuando na área de medicamentos com atividades de pesquisa e extensão voltadas ao uso racional de medicamentos, constituindo-se num elemento significativo para o desenvolvimento da farmacoepidemiologia no país (CASTRO, 1999).

² Farmacoepidemiologia: É um campo de estudo, ponte entre a farmacologia, a terapêutica, a epidemiologia e a estatística. Conceitua-se como aplicação do raciocínio e métodos epidemiológicos ao estudo dos efeitos, benéficos e adversos, e do uso dos medicamentos na população. A farmacoepidemiologia tem sua origem na farmacovigilância (CASTRO, 1997).

Nos anos de 1990 foram implantados no Brasil vários Centros de Informações de Medicamentos (CIMs), que, por suas características de trabalho, permitem documentar tanto a maneira como a população e os profissionais têm utilizado os medicamentos como a eventual ocorrência de reações adversas. Esses dados constituem elementos importantes para a farmacovigilância e para os estudos de utilização de medicamentos, ambos objetos da farmacoepidemiologia (CASTRO, 1999 e 2000).

No Brasil, um Sistema de Farmacovigilância vem sendo cogitado desde a Constituição de 1988 e é referido na Lei Orgânica de Saúde. Foi somente após a I Reunião para Elaboração de Estratégias para Implementação de Sistemas de Farmacovigilância na América Latina, realizada em Buenos Aires, que esse assunto começou a ser discutido com o apoio da Organização Pan-Americana de Saúde OPAS-OMS (CASTRO, 1999).

Uma comissão regulamentada pela Portaria nº. 40, de 9 de maio de 1995 (BRASIL, 1995a) e Portaria nº. 46, de 2 de junho de 1995 (BRASIL, 1995b), ambos da SNVS/MS, tinha como função apresentar um projeto do Centro Nacional Brasileiro; harmonizar o projeto proposto com os do Centro Mundial de Farmacovigilância da OMS (Suécia), Centro de Farmacoepidemiologia da Universidade de Barcelona (Espanha) e do Centro Argentino de Epidemiologia; coletar e apresentar ao Centro Mundial de Uppsala a análise de RAMs no Brasil, visando reconhecimento pela OMS para o Centro Nacional de Farmacoepidemiologia (ARRAIS, 1999).

Em novembro do mesmo ano, foi apresentado na SNVS/MS, a "Proposta de um Sistema Nacional de Farmacovigilância" perante um grupo de observadores internacionais e nacionais - representantes de grupos que trabalhavam na área de informação sobre medicamentos e Centros de Assistência Toxicológica. A proposta foi amplamente discutida e aprovada pelos presentes (ARRAIS, 1999).

Infelizmente, o projeto preparado não foi colocado em prática antes da substituição do Secretário de Vigilância Sanitária, que a criou (COÊLHO,

1998). Na gestão seguinte, a mesma SNVS/MS promoveu, em julho de 1997, uma reunião técnica para a constituição do Sistema Nacional de Farmacovigilância, resultando na elaboração de um projeto de organização e implantação desse sistema (CASTRO, 2000), mas, até maio de 1998, nada havia sido concretizado (ARRAIS, 1999).

A proposta elaborada fazia parte de um sistema maior, o Sistema Nacional de Registro de Reações Adversas (SINARRA), que integraria as áreas de medicamentos, alimentos e agrotóxicos. Portarias de 03 de agosto de 1995, da SNVS/MS institui Comissões Técnicas de Assessoramento em Reações Adversas para Agrotóxicos e para Alimentos, que faziam parte do Sistema Nacional de Registro. Porém com a saída do Ministro da Saúde e, posteriormente, do Secretário do SNVS/MS, não houve êxito (ARRAIS, 1999).

Em novembro de 1996, realizou-se em Fortaleza o I Seminário Brasileiro de Farmacoepidemiologia, promovido pelo GPUIM na Universidade Federal do Ceará. No evento foi firmado um convênio entre a Universidade, pelo GPUIM, e a Secretaria de Estado de Saúde do Ceará, para iniciar um programa de farmacovigilância naquele Estado. Os dados iniciais do Programa de Farmacovigilância do Ceará foram apresentados no IV Congresso da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (CASTRO, 1999). De dezembro de 1996 a abril de 1998, o Centro de Farmacovigilância do Ceará (Ceface) registrou 95 notificações de RAMs e seis queixas técnicas relativas a medicamentos. Por não aceitar centros isolados como integrantes da rede da OMS, impossibilitou-se a acumulação dos casos registrados pelo Ceface na base de dados do programa internacional, ficando na dependência da criação de um centro nacional ou do credenciamento do Ceface pelo Ministério da Saúde (COÊLHO, 1998).

A Portaria nº. 3916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, aprova a Política Nacional de Medicamentos, na qual foi dada prioridade para a farmacoepidemiologia e farmacovigilância (BRASIL, 1998a).

Em agosto de 1998, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo por meio do Centro de Vigilância Sanitária do Estado implantou um sistema que permite o controle do uso dos medicamentos e o conhecimento de seus efeitos sobre a saúde da população (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002).

A Portaria nº. 6, de 29 de janeiro de 1999, em seu artigo 89 define que a Autoridade Sanitária local deverá estabelecer mecanismos para efetuar a farmacovigilância dos medicamentos à base das substâncias constantes das listas da Portaria nº. 344, de 1998, e de suas atualizações, quando forem considerados de risco aumentado para a saúde individual e coletiva, assim como institui o modelo de ficha de farmacovigilância para os medicamentos retinóicos de uso sistêmico (BRASIL, 2003).

A Portaria nº. 696, de 07 de maio de 2001, do Ministério da Saúde, institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM) da Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa, responsável pela implantação e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV) (ARRAIS *et al.*, 2002).

Em 03 de agosto de 2001 o Brasil foi admitido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o 62º. País a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002; ARRAIS *et al.*, 2002).

O fato de um país estruturar o seu sistema de farmacovigilância e estar integrado à rede de centros nacionais vinculados ao Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS não é, certamente, o bastante para definir que o mesmo desenvolva uma política de medicamentos adequada, do ponto de vista da saúde pública. Na verdade, fazer parte dessa rede pode constituir-se um álibi utilizado por governos no intuito de aparentarem seriedade no trato da questão do medicamento, enquanto entregam a definição do mercado farmacêutico aos interesses da indústria e do comércio de fármacos. O oposto, no entanto, parece ser verdadeiro, ou seja, não possuir um sistema nacional de farmacovigilância reflete a pouca

seriedade com que um país trata a questão do medicamento no bojo de suas políticas de saúde e o seu despreparo e inoperância para lidar com essa questão, isso porque se trata de uma atividade pouco custosa e de implementação gradativa, cujos desdobramentos potencializam, sobremaneira, a eficácia de uma política de medicamentos (COÊLHO, 1998).

A farmacovigilância pode ser um importante instrumento para a promoção de uma mudança cultural que fomente uma percepção mais cuidadosa dos profissionais de saúde e da população em geral, com relação ao uso de medicamentos (COÊLHO, 1998).

1.6.1 Programa Estadual de Redução de Iatrogenias (P.E.R.I.) – Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (CVS-SP)

O Programa Estadual de Redução de Iatrogenias (P.E.R.I.) foi instituído pela Resolução nº. 72, de 13 de abril de 1998, sob a coordenação do Centro de Vigilância Sanitária (CVS) do Estado de São Paulo (BRASIL, 1998c). A Comissão Estadual de Controle de Iatrogenias (C.E.C.I.) foi criada pela Resolução SS nº. 132, de 21 de julho de 1998 (BRASIL, 1998d).

No início o Setor de Farmacovigilância do CVS-SP se reportava à Divisão Técnica de Produtos Relacionados à Saúde (DITEP) (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002). Atualmente é um setor independente que reporta diretamente à Diretoria.

Em 4 de dezembro de 1999 foi publicada, no Diário Oficial do Estado, a Portaria CVS nº. 17, de 1999 (DITEP), na qual determinava que as empresas farmacêuticas deveriam encaminhar ao Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo as Notificações de Reação Adversa a medicamentos, relatadas por profissionais de saúde, esperadas e não esperadas na Ficha de Notificação dos Eventos Adversos a Medicamentos, aprovada pelo Secretário de Estado da Saúde, ou em modelo próprio da empresa contendo informações padronizadas pelo *The Council for International Organization for*

Medical Science (CIOMS). As notificações recebidas consideradas sérias deveriam ser encaminhadas em 24 horas e as não sérias mensalmente (BRASIL, 1999b).

Porém, em 22 de novembro de 2000, a Portaria CVS nº. 10 (DITEP) foi publicada, revogando a Portaria CVS nº. 17 de 1999, determinando que as empresas detentoras de registro de medicamentos devem encaminhar ao Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo as notificações espontâneas de eventos adversos ocorridos com o uso de medicamentos, relatados por profissionais de saúde. As notificações consideradas sérias esperadas e inesperadas devem ser notificadas ao órgão regulatório num período de cinco (5) dias para as primeiras informações e dez (10) dias para a complementação da mesma em prazo máximo de quinze (15) dias corridos, por meio da Ficha de Notificações dos Eventos Adversos a Medicamentos aprovada pelo Secretário do Estado da Saúde ou em modelo próprio da empresa contendo informações padronizadas pelo CIOMS, ou em formulário modelo próprio do CIOMS. As notificações recebidas consideradas não sérias inesperadas devem ser encaminhadas trimestralmente durante os dois primeiros anos da introdução do medicamento no mercado, anualmente nos três anos seguintes e, então, de cinco em cinco anos (BRASIL, 2000b).

1.6.2 Farmacovigilância nas indústrias farmacêuticas

A empresa farmacêutica por meio da farmacovigilância, monitora a segurança de seus produtos principalmente para que os médicos possam prescrever medicamentos seguros para seus pacientes e a vantagem no caso das multinacionais é que estas recebem informações de todo o mundo muito antes de qualquer autoridade local. A indústria recebe informações sobre seus produtos de cinco fontes fundamentais que são os ensaios clínicos rigorosamente controlados, os estudos observacionais não controlados, os casos comunicados pelo “mercado”, onde se prescrevem medicamentos aos pacientes sem as restrições dos ensaios clínicos, alguns

casos apresentados na literatura publicada e algumas informações enviadas à indústria pelas autoridades sanitárias (CASTLE, 1992).

No Brasil, desde 1993, o Sindicato das Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo (Sindusfarma) vem desenvolvendo com seus associados, atividades relacionadas à implantação de programas de qualidade total nas indústrias farmacêuticas e como parte desse programa, deu-se ênfase para a criação de núcleos de farmacovigilância nas mesmas. Foi criada uma subcomissão que coordenou atividades didáticas e cursos destinados a ministrar fundamentos a respeito de como realizar acompanhamento de um produto farmacêutico no mercado, sistemas de coleta de informação sobre queixas técnicas, eficácia e reações adversas e culminou com a edição de um Manual de Implementação de Farmacovigilância, em maio de 1995, distribuído a todos os associados. Posteriormente foi realizado um levantamento pelo Sindusfarma. Foi enviado um questionário a 144 empresas para obtenção de informação quanto à existência de serviço ou sistema de farmacovigilância nas empresas de acordo com o Manual de Implementação de Farmacovigilância. Houve resposta de 32 (22%) empresas. Das 32 empresas que responderam, 24 (75%) possuíam Sistema de coleta de RAMs estabelecido, 6 (19%) não possuíam e 2 (6%) estavam instalando. Deste total 19 eram multinacionais e 13 nacionais (FALCI, 1997).

1.7 Investigação de causalidade e a utilização de algoritmos ou tabela de decisão

O fator crítico na análise de casos isolados de suspeitas de reações adversas é o estabelecimento de uma relação de causalidade entre o fármaco tomado e aparecimento do acontecimento clínico adverso (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989). O principal objetivo do processo de determinação do nexos causal é assegurar que cada notificação

recebida siga um processo de análise normatizado (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002).

Não existe nenhuma fórmula que forneça um resultado absoluto e seguro. A análise de uma notificação de reação adversa sempre envolve uma avaliação pessoal e, como tal, permite diferentes interpretações. Com o objetivo de organizar a análise são utilizados os algoritmos ou tabelas de decisão (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002). Nos algoritmos se inclui uma série - variável em número – de perguntas fechadas, que geralmente devem ser respondidas de forma dicotômica, em "sim" ou "não" (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

A aplicação de algoritmos tem-se mostrado útil para unificar critérios de diferentes avaliadores que trabalham no mesmo centro de farmacovigilância e de diferentes organismos nacionais e regionais, quando devem trocar informações. Entretanto, seu emprego evidencia algumas das suas limitações. Em princípio qualquer informação que deva ser codificada e armazenada pode perder matizes que poderiam ser importantes (LAPORTE, TOGNONI e ROZENFELD, 1989).

A OMS tem estabelecido seis categorias definidas de causalidade, nas quais as reações adversas podem ser classificadas como definida, provável, possível, indesejável, condicional e não relacionada (MEYBOOM *et al.*, 1997).

1.8 Justificativa

A farmacovigilância visa a identificação e avaliação de efeito indesejável na fase pós-comercialização de um novo fármaco. Este sistema é uma consequência da necessidade de controlar a qualidade de produtos farmacêuticos, uma vez que, para serem colocados no mercado são realizados estudos em grupo de pessoas normalmente saudáveis e controladas. Este grupo é bem diferente do que se tem na prática clínica habitual, por isso, é necessário o monitoramento do seu uso na pós-comercialização.

As indústrias farmacêuticas sediadas no Estado de São Paulo vêm enviando ao Centro de Vigilância Sanitária do Estado (CVS-SP) relatórios de eventos adversos, notificados pelos profissionais de saúde. A Anvisa deverá estabelecer um Programa Nacional de Farmacovigilância voltado para as indústrias farmacêuticas, e, com isso, a Comissão de Farmacovigilância da Sindusfarma, está trabalhando em conjunto com o CVS-SP, para sugerir um modelo nacional de ficha de notificação, o qual deverá ser simples para obter maior adesão por parte dos médicos, facilitando seu preenchimento.

Este trabalho pretende conhecer os programas de farmacovigilância existentes nas indústrias farmacêuticas localizadas no Estado de São Paulo como contribuição à implantação de novos programas. O importante nesta questão é aumentar as notificações espontâneas, tanto quantitativa como qualitativamente, para que se possa ter maior número de dados para avaliar a segurança do medicamento.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Conhecer os programas de Farmacovigilância de indústrias farmacêuticas sediadas no Estado de São Paulo.

2.2 Objetivos específicos

- 1) conhecer o impacto da normatização do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo (Portaria CVS nº. 10, de 22 de novembro de 2000) relativa à implantação de programas de Farmacovigilância nas indústrias farmacêuticas sediadas no estado;
 - 2) conhecer os programas de farmacovigilância em relação aos recursos humanos e materiais empregados;
 - 3) conhecer as dificuldades observadas na implantação dos programas.
-

3 MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada nas empresas farmacêuticas sediadas no Estado de São Paulo, uma vez que este foi o primeiro Estado a implantar um Programa de Farmacovigilância voltado para indústrias farmacêuticas por meio do Centro de Vigilância Sanitária do Estado (CVS-SP) com apoio da Secretaria do Estado de Saúde. O CVS-SP solicita com base na Portaria CVS nº. 10, de 22 de novembro de 2000, que as empresas farmacêuticas encaminhem notificações espontâneas de eventos adversos ocorridos com o uso de medicamentos, relatados por profissionais de saúde.

Foram contatadas para participar do estudo, empresas farmacêuticas associadas ao Sindicato das Indústrias Farmacêuticas do Estado de São Paulo (Sindusfarma) e foram também contatados estabelecimentos constantes no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) e que não constavam da relação daquela instituição.

3.2 Época da pesquisa

Os questionários foram enviados no princípio de janeiro de 2003, tendo sido recebidas respostas até 31 de março de 2003.

3.3 Instrumento da pesquisa

Foi preparado um questionário semi-estruturado com questões abertas e fechadas. Uma primeira versão do instrumento foi pré-testada em 3 indústrias farmacêuticas sugeridas pelo Sindusfarma, por possuírem Programa de Farmacovigilância estruturado e, seus respectivos responsáveis, experiência na área.

O pré-teste foi realizado entre novembro e dezembro de 2002.

A primeira parte do instrumento dedicou-se à identificação da empresa, origem e à presença ou ausência de um programa de farmacovigilância. No caso de possuir o programa, passava-se às questões elaboradas para conhecer o programa e a forma de funcionamento em cada empresa.

Desta forma, o instrumento foi dividido em 2 partes, além da primeira citada. A primeira delas era dedicada a informações relativas ao programa, como o tempo de sua implantação e as dificuldades para a mesma, além das características do programa como os recursos humanos e materiais envolvidos. A segunda parte dedicou-se a conhecer os resultados do programa, com informações referentes ao recebimento das notificações e o tratamento dado a elas. Assim, questionou-se quais as principais fontes de notificação, fluxograma da informação na empresa e investigação de causalidade.

O instrumento utilizado na pesquisa está apresentado no Anexo C.

A justificativa para as questões está baseada na revisão da literatura sobre o assunto. Para conhecer o tempo da implantação do programa na empresa, foram oferecidas 3 alternativas de resposta. A primeira alternativa de resposta *até 4 meses*, estava associada a disponibilização do formulário de notificação espontânea da Anvisa, em outubro de 2002, na própria página

eletrônica. A segunda alternativa *mais ou menos 2 anos*, pretendia conhecer o impacto da publicação da Portaria CVS nº. 10, de 22 de novembro de 2000. A terceira opção, quando diferente das opções anteriores, solicitou-se especificar, para conhecer desde quando a empresa possui o programa.

Foram questionadas as razões da implantação ou não do programa, como forma de auxiliar o planejamento da implantação em outros locais.

É sabido que a área de farmacovigilância está subordinada às mais diversas estruturas organizacionais da empresa. Assim, pretendeu-se conhecer quais as estruturas envolvidas e entender as relações entre as áreas implicadas como subsídio para novos programas.

A farmacovigilância é uma atividade multiprofissional. Por isto foi questionada a formação dos recursos humanos, o número de pessoas envolvidas, se houve algum tipo de treinamento para o exercício da função e, em caso positivo, como este foi realizado.

Ainda com relação à estrutura do programa, perguntou-se quais os recursos materiais empregados e materiais utilizados para consulta. Estas informações são importantes para saber qual a estrutura mínima dos programas implantados.

Também com respeito à implantação do programa foi questionado se outras áreas da empresa receberam treinamento sobre o tema e se está prevista educação continuada para aperfeiçoamento do programa. Estas questões permitem conhecer a adesão de outras áreas da empresa à implantação do programa, o conhecimento sobre o assunto e a importância que lhe é dada na empresa.

As questões referentes à segunda parte do instrumento visavam conhecer o fluxo das notificações dentro da empresa e as principais fontes

de relato dos eventos adversos. Utilizou-se o termo “eventos adversos”³ por ser este mais abrangente que RAMs, e o mesmo é empregado na Portaria CVS nº. 10, de 22 de novembro de 2000, do CVS-SP.

Foi solicitado às empresas que citassem o tipo de formulário utilizado para a notificação dos eventos adversos, pois a legislação não fornece um modelo nacional específico para as indústrias. Em caso de formulário próprio, questionou-se em qual modelo foi baseado, uma vez que os modelos mais utilizados no mundo são o *Medwatch*, da *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos que focaliza com destaque os eventos adversos e o do *Council on International Organization for the Medical Sciences* (CIOMS), da Organização Mundial da Saúde (OMS) que focaliza especificamente as suspeitas de RAMs, estabelecendo um fluxo de informações pelos formulários, oriundos de médicos e das indústrias para os Centros Nacionais e destes para Uppsala (MORETTO, 2000). Caso não se baseassem nestes modelos, solicitou-se que especificassem a fonte.

Para avaliar o desempenho do programa perguntou-se o número de eventos relatados nos últimos 3 anos, tempo definido em função da publicação da Portaria CVS nº. 10, de 22 de novembro de 2000. Foram solicitadas as informações semestrais até o final do ano de 2002.

Em caso de investigação de correlação de causalidade entre o evento adverso e o medicamento utilizado, havia interesse em saber qual o modelo de algoritmo empregado. O CVS-SP, por exemplo, utiliza o algoritmo de Naranjo (FIGUERAS, NAPCHAN e MENDES, 2002).

Para conhecer o tipo de relato mais comum, questionou-se qual a participação de eventos esperados, eventos não esperados⁴, queixas

³ Evento adverso é qualquer episódio clínico que pode se manifestar com o uso de um medicamento, mas que não tenha necessariamente uma relação causal com este tratamento (BRASIL, 2000).

⁴ Evento não esperado: qualquer evento não mencionado na bula atual do medicamento (BRASIL, 2000).

técnicas⁵/eventos adversos e outros tipos de notificações recebidas e especificadas para se saber quais são as notificações mais comuns.

Questionou-se se houve algum tipo de divulgação do programa junto aos notificadores para avaliar o impacto dessa medida no número de notificações recebidas e o retorno dessa iniciativa.

3.4 Abordagem para a pesquisa

Para agilizar o acesso às indústrias farmacêuticas, foi solicitado ao Sindusfarma que apoiasse a pesquisa informando seus associados. Acreditava-se que todas as indústrias farmacêuticas do Estado fossem filiadas à mesma. A instituição disponibilizou sua lista de associados, pois havia um cadastro de membros das empresas que participam da Comissão de Farmacovigilância da instituição e outro cadastro dos responsáveis pelo registro dos produtos de cada empresa associada.

Após o envio do questionário para as empresas associadas ao Sindusfarma, constatou-se que no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) havia telefones de contato e endereços eletrônicos de algumas empresas não associadas àquela instituição. Para as que não possuíam o endereço eletrônico, foram realizados contatos telefônicos para obter o endereço eletrônico e o nome do representante da empresa. O objetivo era atingir o maior número possível de empresas, para que se obtivesse um número maior de respostas, aumentando a representatividade dos resultados.

Os questionários foram enviados por correio eletrônico, precedidos de uma carta de apresentação (Anexo D).

⁵ Queixa técnica: problemas técnicos ou não conformidades do produto, relacionados com a qualidade, desempenho ou segurança (MORETTO, 2000).

Foi dado às empresas um prazo até 30 de janeiro de 2003 para envio das respostas. Faltando sete dias para que se encerrasse esse prazo, foi feito contato telefônico para aqueles que não haviam retornado o questionário respondido. Foi constatado que alguns dos destinatários estavam de férias, outros haviam encaminhado o formulário para outro departamento e alguns não haviam recebido ou não trabalhavam mais na empresa. O questionário foi enviado novamente e foi dado novo prazo para retorno até 28 de fevereiro. Os contatos telefônicos continuaram até o final de fevereiro e o prazo foi prorrogado até 31 de março. Na primeira quinzena de março foi realizado novo contato via e-mail, pedindo um posicionamento da empresa quanto ao interesse em participar da pesquisa.

O cronograma inicial foi aumentado em mais de dois meses em função da impossibilidade de receber o questionário respondido no prazo determinado.

No Estado de São Paulo existem 295 empresas farmacêuticas registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)⁶. Este número corresponde às autorizações de funcionamento concedidas pela Anvisa e que estavam ativas até 07 de março de 2003. As empresas farmacêuticas englobam todos os segmentos de produtos como farmacopeicos, fitoterápicos, nutricionais, hemoterápicos, soluções parenterais, entre outros. Não foi possível determinar o número exato de empresas que trabalham com medicamentos.

Foram enviados 133 questionários, ou seja, o equivalente a 45,1% das empresas farmacêuticas sediadas no Estado de São Paulo.

⁶ Informação pessoal.

3.5 Aspectos éticos

Como a pesquisa envolvia entrevista foi elaborado um Termo de Compromisso do Pesquisador garantindo o sigilo da informação e a confidencialidade dos dados. O Termo de Compromisso é apresentado no Anexo E.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram enviados 133 questionários e houve retorno por parte de 49 empresas (36,8%), porém 27 destas efetivamente responderam o questionário, representando 20,3% do total enviado. Das 49 empresas, 2 pertencem ao mesmo grupo e possuem 1 único programa e 3 não estão sediadas no Estado de São Paulo, sendo estas últimas não consideradas no resultado.

Das 46 empresas restantes, 20 possuem programa de farmacovigilância, representando 43,5%; 12 não possuem o programa (26,1%); 6 informaram que estavam implementando o programa (13,0%) e 8 informaram que não poderiam colaborar naquele instante com a pesquisa (17,4%).

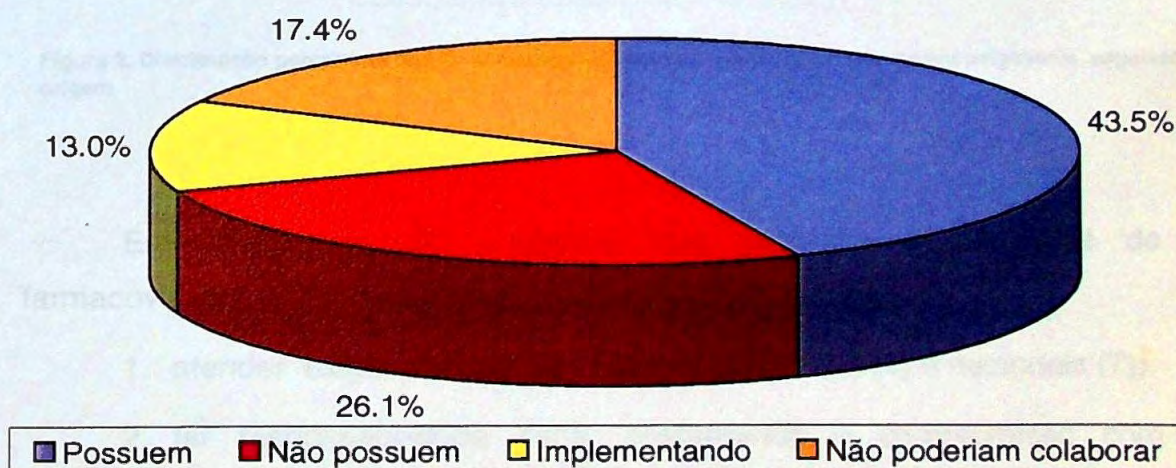


Figura 1. Distribuição percentual das 46 empresas que responderam o questionário, segundo situação atual da implantação do programa de farmacovigilância

Os motivos apresentados por não participarem foram:

- a falta de tempo, devido ao número elevado de atividades (2);
- o não recebimento de autorização de superiores (2);

- a manutenção do sigilo os dados (2);
- falta de interesse (2).

Quanto à caracterização das empresas que responderam o questionário, 14 eram multinacionais, 12 nacionais, 1 *joint venture* e as demais não foi possível caracterizar. Das 20 empresas que apresentavam o programa, 13 eram multinacionais e 7 nacionais.

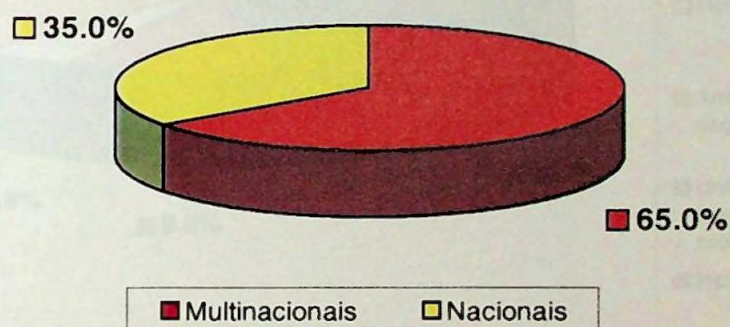


Figura 2. Distribuição percentual das 20 empresas que possuem o programa de farmacovigilância, segundo sua origem

Em relação as 20 empresas que possuem o programa de farmacovigilância, 11 implantaram pelas seguintes razões:

1. atender exigências regulatórias internacionais (4) e nacionais (7);
2. ter responsabilidade ética, confirmando o compromisso com pacientes e profissionais de saúde (2);
3. necessitar de identificação, avaliação e prevenção dos efeitos adversos e outros problemas relacionados aos seus produtos (1);
4. necessitar ampliação do conhecimento sobre o perfil de segurança dos produtos em comercialização (4);

5. uniformizar-se com a política interna internacional (matriz) para segurança do produto (4);

6. vontade da própria empresa - implantação espontânea (1).

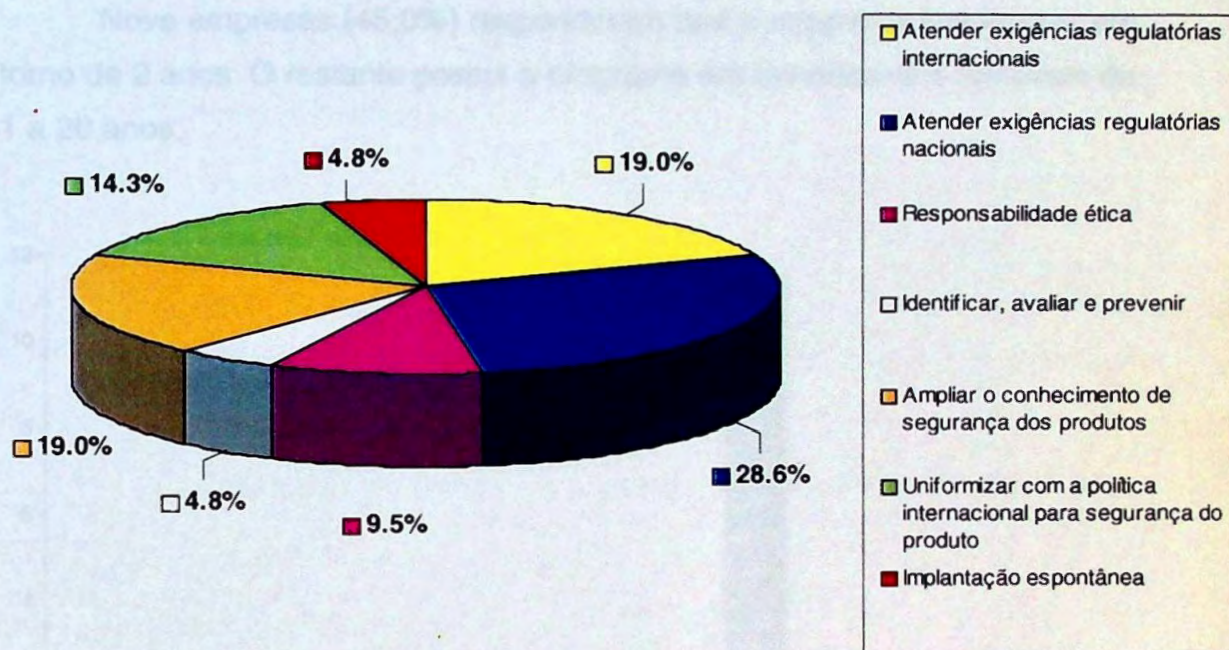


Figura 3. Distribuição percentual das razões que levaram 11 das 20 empresas a implantar o programa de farmacovigilância

As empresas que não implantaram o programa (9) justificaram a falta do mesmo da seguinte forma:

1. não produzem produtos farmacêuticos propriamente ditos, como por exemplo, fitoterápicos, produtos oficinais e suplementos alimentares (4);

2. possuem pequeno número de suspeitas de reação adversa (1);

3. possuem Serviço de Atendimento ao Cliente, o qual se responsabiliza por encaminhar as reclamações e solucioná-las (3);

4. licenciam os produtos para outras empresas as quais se responsabilizam pelo programa (1).

4.1 Resultados relativos a informações sobre o programa

4.1.1 Quanto ao tempo de funcionamento do programa

Nove empresas (45,0%) responderam que o programa funcionava em torno de 2 anos. O restante possui o programa em períodos que variavam de 1 a 20 anos.

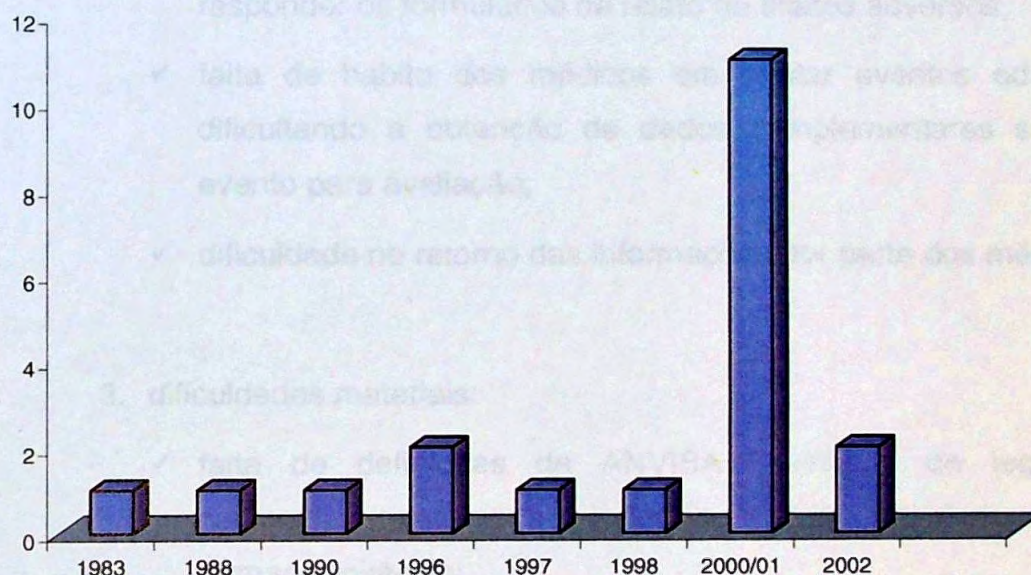


Figura 4. Distribuição das 20 empresas que possuem o programa de farmacovigilância, segundo o ano de início de funcionamento do programa

4.1.2 Quanto às dificuldades de implantação

As dificuldades encontradas por 9 empresas foram citadas e as mesmas foram divididas em:

1. dificuldades internas:

- ✓ falta de conhecimento por parte dos funcionários;

- ✓ dificuldade na implantação de nova cultura de farmacovigilância para todos funcionários;
- ✓ resistência por parte do setor de Marketing/Vendas, por não visualizar a farmacovigilância como item positivo para a imagem do produto.

2. dificuldades externas:

- ✓ recusa por parte dos profissionais de saúde envolvidos em responder os formulários de relato de efeitos adversos;
- ✓ falta de hábito dos médicos em relatar eventos adversos, dificultando a obtenção de dados complementares sobre o evento para avaliação;
- ✓ dificuldade no retorno das informações por parte dos médicos.

3. dificuldades materiais:

- ✓ falta de definições da ANVISA. Ausência de legislação nacional, relativa à indústria, para regulamentar a farmacovigilância;
- ✓ ausência de dicionário para codificação dos eventos;
- ✓ diferenças entre legislação internacional e nacional, dificultando o consenso com a matriz;
- ✓ adequação de formulários com informações necessárias;
- ✓ diferentes formulários utilizados, no conteúdo e formato (matriz, estadual, CIOMS e nacional);
- ✓ falta de sistemas (*softwares*) adequados, tendo que implantar sistemas e adequá-los.

4.1.3 Quanto à localização da farmacovigilância no organograma da empresa

Na maioria das empresas (11) a Farmacovigilância está subordinada à área médica, por necessitar do profissional médico para avaliação da suspeita de reação adversa. Em 2 empresas a Farmacovigilância está associada à área de registro/assuntos regulatórios, por se tratar de legislação. Nas outras 7 empresas, diversas áreas, como Garantia da Qualidade, Boas Práticas de Fabricação, Técnico-Científico, Pesquisa Clínica, Atendimento ao Consumidor, bem como Registro e Área Médica estão envolvidas.

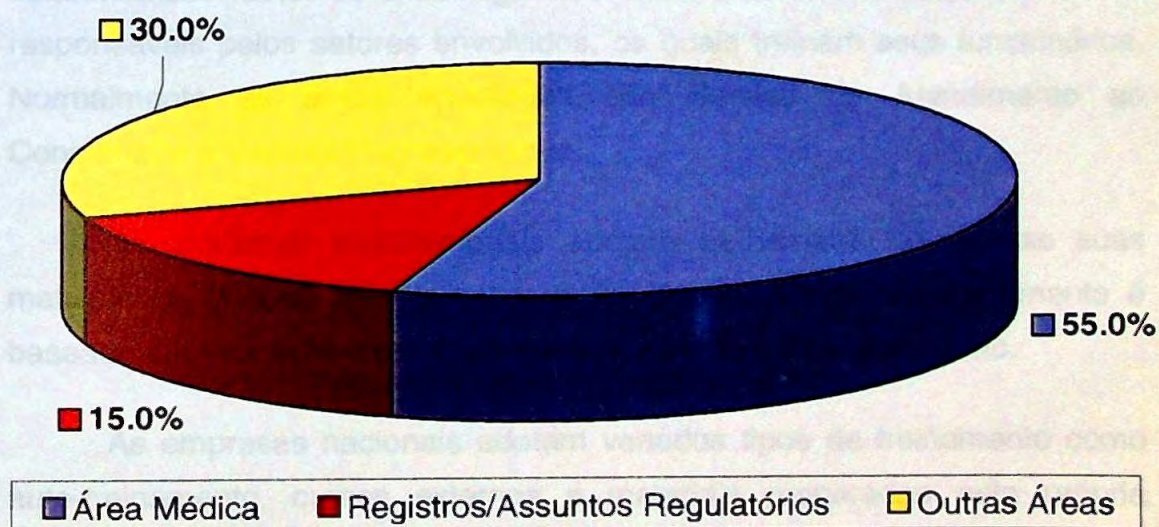


Figura 5. Distribuição percentual das 20 empresas que estão com o programa em funcionamento, segundo área de subordinação do setor de farmacovigilância no organograma da empresa

4.1.4 Quanto aos recursos envolvidos

a) humanos

Foi respondido que na maioria (14) das empresas o médico está presente, porém, há um número maior ainda de farmacêuticos envolvidos, além de biomédicos e biólogos. Há também estagiários atuando, são alunos dos cursos de farmácia e biologia. A estrutura mais comum é de no mínimo 2 funcionários e no máximo de 6, porém há um programa com 15 profissionais envolvidos. Neste caso, em particular, há participação inclusive de um químico e de uma nutricionista.

Em 16 empresas os funcionários recebem treinamento e em 2 não. Nas multinacionais o treinamento do responsável pela área é realizado em suas matrizes. Estes se encarregam de disseminar as informações entre os responsáveis pelos setores envolvidos, os quais treinam seus funcionários. Normalmente as áreas envolvidas são Serviço de Atendimento ao Consumidor e Vendas/Representantes.

As indústrias multinacionais adotam treinamento anual nas suas matrizes ou quando há alteração na legislação vigente. O treinamento é baseado em Procedimentos Operacionais Padrão e material interno.

As empresas nacionais adotam variados tipos de treinamento como auto-treinamento, cursos externos e materiais preparados pela própria empresa.

b) materiais

As empresas contam com linha telefônica (20), computador para armazenar dados (20), fax (19), acesso à rede de computadores – *internet* - (19), *e-mail* (19), impressora (18) e fotocopiadora (16) como instrumentos de trabalho.

Os materiais de consulta citados são livros (*Martindale* e *PDR*), dicionários (Dicionário de Especialidades Farmacêuticas, *Dorlands*, *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MEDDRA) e *Stedman*) e bancos de dados eletrônicos (*Bireme*, *Medline*, *Cioms* e *Micromedex*). Também são utilizados periódicos como *Periodic Safety Update Reports* (PSUR) e outros relacionados.

4.1.5 Sobre a forma de implantação do programa

O programa foi implantado das seguintes formas:

1. projeto piloto;
 2. procedimento padrão;
 3. novo *software* no centro de atendimento;
 4. necessidade de se conhecer o produto mais profundamente;
 5. procedimento internacional;
 6. adesão aos programas internacionais;
 7. contratação de farmacêuticos;
 8. treinamento para as áreas envolvidas.
-

4.1.6 Quanto à relação com outras áreas da empresa

Em 18 empresas houve treinamento. Tendo sido realizados como se segue:

1. treinamento para a área comercial a fim de estimular os profissionais de saúde a notificarem;
2. informações para todas as áreas da empresa sobre a criação do Departamento de Farmacovigilância;
3. palestras e informações por correio eletrônico;
4. distribuição de materiais como impressos, brindes e vídeos.

4.1.7 Quanto à manutenção do programa

A educação continuada estava prevista em 18 empresas.

4.2 Resultados relativos ao tratamento das notificações

4.2.1 Quanto às fontes e fluxograma das notificações

Como o primeiro contato do notificador (paciente ou profissional de saúde) com a empresa é realizado por meio do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), esta é a maior fonte de captação de suspeita de reação adversa. Algumas empresas contam também com notificações provenientes das áreas de Pesquisa Clínica e Força de vendas/Representantes. Houve ainda quem relatasse a literatura científica como fonte de notificação.

As notificações recebidas por esses setores são repassadas ao setor de farmacovigilância. Neste, é feita avaliação e, se necessário, se buscam mais dados. Caso se conclua que é um evento adverso causado pelo medicamento em questão, as informações são transcritas para formulário específico, o qual pode ser armazenado em bancos de dados ou enviados para o CVS-SP, Anvisa e matriz quando couber, dentro dos prazos estipulados. No caso de multinacionais, as matrizes se encarregam de encaminhar para o Centro Internacional de Farmacovigilância em Uppsala.

4.2.2 Quanto ao modelo de ficha de notificação

A maioria das empresas (80%) possui formulário próprio. O modelo do CIOMS foi adotado como modelo na maior parte dos casos (60%), seguido do modelo Anvisa, *MEDWATCH* e CVS-SP, além de um modelo da Escola Paulista de Medicina (Unifesp). Quatro empresas adotam o modelo de suas matrizes.

4.2.3 Quanto aos relatos recebidos

As fontes de relato de eventos adversos são: Serviço de Atendimento ao Consumidor/telefone, mercado composto por consumidores/pacientes e profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e farmacêuticos), literatura científica, Pesquisa Clínica, Força de vendas/Representantes, autoridades sanitárias (Anvisa), hospitais e farmácias.

Neste item não houve padronização em respostas. A conclusão que se pode chegar é que a maior fonte de relato foi o SAC, onde médicos e consumidores foram os maiores notificadores, seguido dos demais em menores proporções. Em relação à quantidade, a cada semestre notou-se

um número maior de notificações em 12 empresas que responderam, as demais devolveram incompletos estes dados.

4.2.4 Quanto à relação de causalidade

Em 11 empresas realiza-se este tipo de investigação e em 6 não. Três empresas não responderam à pergunta.

Os algoritmos mais utilizados são: Naranjo⁷/Kramer; algoritmo elaborado pela matriz; Venulet algorithm⁸ e Karch & Lasagna⁹. Seis empresas não responderam qual o instrumento empregado.

4.2.5 Quanto ao tipo de eventos relatados

Questionou-se a participação de eventos adversos esperados e não esperados, queixas técnicas/reações adversas ao medicamento (RAMs). Quatorze empresas relataram em forma de proporções os tipos de notificações recebida. Em relação aos relatos de eventos esperados, 14 empresas responderam que a proporção esteve entre 3,98 e 100%, em 6 delas a proporção esteve entre 92 e 99%.

Com relação aos eventos não esperados, a contribuição de 11 empresas esteve entre 0,99 e 60%, sendo que em 4 empresas esteve em torno de 5%.

⁷NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELIERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANECEK, E.; DOMECCQ, C.; GREENBLETT, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981; 30:239-245.

⁸ Venulet algorithm – Resposta fornecida pela empresa.

⁹ KARCH, F.E.; LASAGNA, L. Evaluation adverse drug reactions. *Adverse Drug Reactions Bulletin* 1976; 59:204-9.

A respeito das queixas técnicas/RAMs, 10 empresas contribuíram; a proporção relatada foi de 3 a 100%, sendo que em 3 estavam entre 10 e 20%.

4.2.6 Quanto ao impacto da divulgação do programa

Em 55,0% das empresas houve divulgação do programa. A divulgação foi realizada para equipe de vendas e SAC, e estes divulgaram para os médicos.

Em 5 empresas que fizeram divulgação houve aumento na quantidade de notificações recebidas. O impacto foi sentido além do aumento do número de relatos, na qualidade dos mesmos. Para alguns o impacto não foi observado por ser recente ou pelo número de relatos anterior à divulgação não ser expressivo.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os dados obtidos sugeriram que houve impacto da Portaria CVS nº. 10, de 22 de novembro de 2000, em relação à implantação de programa de farmacovigilância nas indústrias farmacêuticas.

Baseado nas entrevistas realizadas no pré-teste e os contatos telefônicos efetuados para obter adesão ao questionário respondido se pode conhecer um pouco mais sobre o posicionamento das empresas em relação ao programa de farmacovigilância.

Como o Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC) tomou-se obrigatório a partir de 8 de outubro de 1998, com a publicação da Portaria nº. 802 (BRASIL, 1998b), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a quantidade de relato de eventos adversos realizada por profissionais de saúde e pelos pacientes tornou-se maior. Todas as empresas foram obrigadas a estruturar o SAC, e este passou a ser o principal setor que recebe relatos ou notificações.

Em contato posterior com algumas empresas, tomou-se conhecimento que as suspeitas de reações adversas são tratadas como queixas técnicas designando-se então o setor da Garantia da Qualidade ou Controle de Qualidade para rastrear os supostos desvios de qualidade. Isto foi notado principalmente em indústrias nacionais que possuem uma estrutura pequena, nas quais o setor de marketing não associa a farmacovigilância como ferramenta de promoção do produto e da empresa, justificando a intervenção da vigilância sanitária com normatização. Além disso, muitas não têm condições financeiras para investir no programa de farmacovigilância, buscando terceirizar este serviço como forma de minimizar o custo da estrutura. Ressalta-se que, no Brasil ainda não se tem conhecimento de empresas especializadas nessa área.

Na maioria das empresas, quando o SAC detecta uma suspeita de evento adverso, este obtém informações e encaminha para que o médico ou farmacêutico da Farmacovigilância possa avaliar. Quando os dados não são suficientes para avaliação, o mesmo entra em contato com o notificador para obter mais informações, possibilitando a investigação da relação de causalidade. Nos casos em que o notificador é o paciente, solicita-se a este um contato do médico prescritor. Para facilitar a notificação por parte do médico prescritor, uma das empresas, por meio de contato telefônico obtém os dados requeridos no formulário de notificação, preenche-o e envia ao médico para que este os confira e assine. A maioria das empresas somente aceita notificações de profissionais de saúde porque estes fornecem dados mais precisos e confiáveis sobre indicação, dosagem, administração e tempo de tratamento.

O CVS-SP só exige o relatório com as notificações realizadas por profissionais de saúde, o que faz com que a maioria das empresas que não possui o programa de farmacovigilância não relate as notificações recebidas de consumidores/pacientes, se isentando da obrigatoriedade do envio de relatório de notificações e da busca mais aprofundada de dados, omitindo informações que poderiam contribuir muito com o programa mundial.

Observou-se que as empresas multinacionais possuem o programa há mais tempo que as nacionais, devido à determinação de suas matrizes estrangeiras, onde o programa é obrigatório em seu país de origem.

Em algumas empresas multinacionais, a avaliação da relação de causalidade entre o evento adverso e o medicamento utilizado é realizada previamente no Brasil, por meio de algoritmo. Outras repassam às suas matrizes todos os relatos sem avaliação prévia, provavelmente, devido à obrigatoriedade de relatar todas as notificações recebidas, tendo ou não relação causal, como preconizado, por exemplo, na legislação americana. Em algumas empresas nacionais, os dados obtidos na notificação são repassados para o CVS-SP, sem nenhuma avaliação.

Em 1995, realizou-se uma pesquisa nas indústrias associadas ao Sindusfarma, após o lançamento do seu Manual de Implementação de Farmacovigilância. O objetivo da pesquisa era a obtenção de informação quanto à existência de serviço ou sistema de farmacovigilância nas empresas. Foram enviados 144 questionários e houve retorno de 32 (40,6%), sendo 13 (40,6%) empresas nacionais e 19 (59,4%) multinacionais. Destes 24 (75%) possuíam o sistema de coleta de RAM estabelecido, 6 (19%) não possuíam e 2 (6%) estavam instalando. Tendo em vista a inexistência por parte de autoridades sanitárias de preocupação para que as empresas farmacêuticas desenvolvessem atividades de farmacovigilância, acreditava-se estar diante de um resultado inicial bastante animador uma vez que 22% das empresas responderam o questionário e destas 75% possuíam sistema estruturado para coleta de reações adversas a medicamentos (FALCI, 1997).

Apesar da semelhança entre os bancos de dados daquele trabalho e o deste, as comparações entre os resultados são dificultadas porque naquele houve um retorno menor de respostas, mas o número de empresas que tinha o sistema de coleta de RAM era maior. Isto provavelmente se deve às fusões de empresas, e, ao fato de indústrias que não possuem ou estão implantando o programa não terem respondido o questionário, dificultando assim identificar suas origens.

Embora o instrumento de pesquisa tenha sido pré-testado, a análise dos resultados permitiu observar que o entendimento de algumas questões esteve prejudicado.

Desta forma, para conhecer a qual área da empresa está ligada a farmacovigilância teria sido mais adequado questionar o organograma de cada instituição, devido à grande diversidade observada.

Também foi notado problema de entendimento na questão sobre as principais fontes de informação em que houve respostas como telefone, profissionais de saúde, SAC, pesquisa clínica, relatos espontâneos e

consumidores. Ainda, como não foi questionada a função dos recursos humanos alocados na farmacovigilância não foi possível conhecer a participação de cada profissional envolvido na estrutura.

Mesmo assim, a avaliação dos resultados não foi comprometida, havendo apenas alguma dificuldade para a sua comparação.

A área da empresa à qual o programa de Farmacovigilância deve estar ligado é muito dependente das características e conveniência de cada organização. Entretanto, os dados sugerem que parece haver mais sucesso no programa quando há sensibilização de várias áreas para a necessidade de se conhecer os eventos adversos causados pelos produtos da empresa.

A análise dos resultados permite observar que embora haja muitas diferenças entre os programas apresentados, é possível atuar com uma estrutura mínima de recursos humanos e materiais.

A atuação de médicos e farmacêuticos é sempre desejável para o diálogo entre os pares com os notificadores. De qualquer forma, a educação continuada no assunto é importante para a manutenção da qualidade do programa.

Observou-se, quanto aos recursos materiais, que é possível atuar com os materiais de referência de fácil acesso.

O fato de não se exigir um formulário específico para o recebimento das notificações permite que cada empresa adapte para seu uso o instrumento mais adequado a suas características.

A avaliação da causalidade é um dos itens de maior dificuldade em um programa de farmacovigilância, pois exige fichas de notificações corretamente preenchidas, com dados precisos, o que nem sempre é de fácil obtenção.

As dificuldades apontadas para a implantação do programa parecem estar, em grande parte, ligadas ao desconhecimento dos notificadores e dos setores da empresa sobre os benefícios da notificação de eventos adversos. Por esta razão, o sucesso do programa depende, também, da divulgação do programa junto aos notificadores. A atenção da empresa quanto aos efeitos de seus produtos aumenta a confiança do prescritor e paciente.

Outras dificuldades apontadas para a implantação parecem, atualmente, mais fáceis de solucionar, pois se referem a recursos materiais como a padronização dos formulários e programa de computadores acessíveis para o armazenamento dos dados.

Algumas empresas relataram possuir um programa de farmacovigilância pelo seu compromisso com o paciente, atestando a segurança do produto comercializado e a prevenção do surgimento de reações adversas. A observância destes pressupostos fazendo com que a indústria incorpore como sua política de atuação a afirmação da qualidade do medicamento e a garantia de sua segurança parecem mais importantes para a saúde da população que o simples atendimento às questões regulatórias.

Notou-se que as empresas produtoras de fitoterápicos, suplementos alimentares e produtos oficinais se abstiveram de implantar programas de monitorização de eventos adversos, alegando que seus produtos não necessitam passar pelo processo de vigilância pós-comercialização. Esta idéia não encontra respaldo na legislação brasileira. Ainda, como foi apresentado anteriormente, a OMS preconiza a atenção sobre os efeitos causados por esses tipos de medicamentos (WHO, 2002). Os relatos de eventos adversos, ainda que não graves, são importantes para quantificar a sua real incidência e para a descrição das características desses eventos, além de servirem como subsídio ao prescritor e na avaliação do risco/benefício do uso daquele medicamento para determinado paciente.

O retorno de 36% dos questionários não está distante do obtido por FALCI (1997) com população semelhante. Este resultado não permite avaliar a proporção de empresas que possuem o programa no Estado de São Paulo. Entretanto, é possível supor que a tendência é de um aumento nesse número devido a pressões da legislação vigente, maior necessidade de atender questionamentos de usuários e, portanto, aumentar a confiança destes nos produtos, a obrigatoriedade de Serviços de Atendimento ao Consumidor bem como a recente estruturação do programa de Farmacovigilância do Estado de São Paulo e da Unidade de Farmacovigilância da Anvisa, o que facilita ao notificador o encaminhamento do relato. Além disso, deve-se acrescentar que a sensibilização dos profissionais quanto à necessidade e a importância da notificação tem sido mais intensa em anos mais recentes.

É bastante provável que uma grande parte das empresas não possua o programa. Este trabalho serve de subsídio para estas e para outras localizadas em outros Estados e que não participaram da pesquisa. Também serve como base para trabalhos que avaliem o progresso do programa nas empresas farmacêuticas no Brasil.

O objeto da farmacovigilância deve ser a segurança do usuário do medicamento. Entretanto, a indústria farmacêutica também tem vantagens quando faz o acompanhamento dos seus produtos. De acordo com FALCI (1997) há vantagens do ponto de vista *ético* ao assegurar que os riscos associados com o uso dos produtos sejam bem entendidos pelo médico e pelo usuário; *legal* aos assegurar o entendimento adequado às exigências de legislação – sanitária, do consumidor, etc.; *científico* ao promover um melhor conhecimento biológico quanto ao uso do produto no ser humano; e *comercial* ao proporcionar o melhor conhecimento da relação risco/benefício do produto, facilitando a análise mercadológica.

6 PERSPECTIVAS

6 PERSPECTIVA

6.1 Perspectivas para a farmacovigilância na indústria farmacêutica

Atualmente, a Anvisa tem duas Resoluções em Consulta Pública, Consulta Pública no. 5, de 14 de janeiro de 2002 e no. 10, de 09 de abril de 2003, as quais poderão ser publicadas preconizando ações de farmacovigilância direcionadas às indústrias farmacêuticas.

A Consulta Pública no. 5 preconiza a notificação de eventos adversos sérios ocorridos em estudos clínicos, determinando seus prazos e o formulário adotado (BRASIL, 2002a).

A Consulta Pública no. 10 estabelece atribuições ao Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos determinando:

- ✓ quais serão os centros notificadores, entre os quais incluem-se as empresas farmacêuticas;
- ✓ formulários de notificação de suspeita de reação adversa e de queixa-técnica de medicamentos;
- ✓ como deverá ser a participação de profissionais de saúde e usuários de medicamentos;
- ✓ submissão periódica de documento com dados nacionais e mundiais sobre a segurança de um medicamento comercializado, para avaliar o seu perfil da relação benefício/risco;
- ✓ notificação de eventos adversos a vacinas que fazem parte do Programa Nacional de Imunizações da Fundação Nacional da Saúde/MS;
- ✓ prazos para notificações;

✓ os produtos que estão sujeitos a esta Resolução: medicamentos registrados/cadastrados na Anvisa e aos produzidos, dispensados, distribuídos e comercializados por farmácias magistrais (BRASIL, 2003).

Diante da possibilidade da publicação de normatização relativa a farmacovigilância na indústria farmacêutica brasileira, acredita-se que algumas das dificuldades apontadas para a implantação dos programas sejam minimizadas. Desta forma, o estabelecimento de formulários padronizados, da atuação de prescritores e usuários, bem como da determinação de quais produtos estão sujeitos a monitoramento contribuirão para um incremento no número de programas e, conseqüentemente, da qualidade e quantidade das informações.

No âmbito do Estado de São Paulo, a indústria farmacêutica tem colaborado com o CVS na proposição de um formulário de notificações de fácil preenchimento pelos notificadores, visando um aumento no número de notificações.

Ainda no Estado de São Paulo, o CVS, desde o início das atividades de farmacovigilância possuía um banco de dados único para armazenar informações de notificação de hospitais, profissionais de saúde e indústria farmacêutica, porém, atualmente está implantando sistema com bancos de dados diferenciados para armazenar dados de notificação das indústrias farmacêuticas e de hospitais. A partir da conclusão deste sistema será possível trabalhar melhor os dados armazenados.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Foi possível conhecer o programa de farmacovigilância de 20 empresas farmacêuticas instaladas no Estado de São Paulo.

1. A maioria das empresas que possui o programa de farmacovigilância é de origem multinacional.
2. Na maior parte dos casos o programa foi implantado para atender exigências regulatórias nacionais ou internacionais.
3. Foram apontadas dificuldades internas, externas e materiais na implantação dos programas.
4. A farmacovigilância está ligada a diferentes áreas na estrutura organizacional das empresas, sendo mais freqüente a Área Médica.
5. O número de pessoas atuando no programa varia de 2 a 6, sendo médicos e farmacêuticos os profissionais mais comumente envolvidos. A educação continuada estava prevista na maior parte das empresas.
6. É possível atuar com material de referência de fácil acesso.
7. A principal fonte de notificação de eventos adversos é o Serviço de Atendimento ao Consumidor.
8. Não há padronização quanto ao modelo de ficha de notificação e nem quanto ao algoritmo utilizado para a investigação de causalidade.
9. É possível sugerir que houve impacto da publicação da Portaria CVS nº. 10, de 22 de novembro de 2000 na implantação dos programas.
10. Quando o programa é divulgado junto aos notificadores observa-se melhoria na quantidade e qualidade das informações.

8 ANEXOS

Anexo A

Relação dos países membros oficiais que participam do programa internacional de monitoramento de medicamentos e o ano de início.

1. África do sul	1992	36. Israel	1973
2. Alemanha	1968	37. Itália	1975
3. Argentina	1994	38. Iugoslávia	2000
4. Armênia	2001	39. Japão	1972
5. Austrália	1968	40. Jordânia	2002
6. Áustria	1991	41. Letônia	2002
7. Bélgica	1977	42. Macedônia	2000
8. Brasil	2001	43. Malásia	1990
9. Bulgária	1975	44. Marrocos	1992
10. Canadá	1968	45. México	1999
11. Chile	1996	46. Noruega	1971
12. China	1998	47. Nova Zelândia	1968
13. Chipre	2000	48. Omã	1995
14. Costa Rica	1991	49. Países Baixos	1968
15. Croácia	1992	50. Peru	2002
16. Cuba	1994	51. Polônia	1972
17. Dinamarca	1968	52. Portugal	1993
18. Egito	2001	53. Reino Unido	1968
19. Eslováquia	1993	54. República Tcheca	1992
20. Espanha	1984	55. República da Coreia	1992
21. Estados Unidos	1968	56. Romênia	1976
22. Estônia	1998	57. Rússia	1998
23. Fiji	1999	58. Singapura	1993
24. Filipinas	1995	59. Sri Lanka	2000
25. Finlândia	1974	60. Suécia	1968
26. França	1986	61. Suíça	1991
27. Gana	2001	62. Tailândia	1984
28. Grécia	1990	63. Tanzânia	1993
29. Guatemala	2002	64. Tunísia	1993
30. Hungria	1990	65. Turquia	1987
31. Irlanda	1968	66. Ucrânia	2002
32. Índia	1998	67. Uruguai	2001
33. Indonésia	1990	68. Venezuela	1995
34. Irã	1998	69. Vietnã	1999
35. Islândia	1990	70. Zâmbia	1998

Relação dos países membros associados que participam do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos.

- | | |
|----------------|-------------------------------|
| 1. Bahrein | 4. Antilhas dos Países Baixos |
| 2. Belarus | 5. Maldivas |
| 3. Quirguistão | 6. Paquistão |

Anexo B

EXEMPLO E PUBLICAÇÕES SOBRE NOVAS RAMS DURANTE O ANO DE 1980 QUE FORAM DESCOBERTOS POR MEIO DE RELATOS ESPONTÂNEOS OU ONDE O RELATO ESPONTÂNEO TEM REFORÇADO SUSPEITAS ANTERIORES

Reação	Medicamento	Ano de publicação	País
Agranulocitose	Mebidrolina	1982	Austrália
Diplopia	Beta-bloquedor	1982	UK
Dor testicular	Mazindol	1983	Austrália/ Holanda
Interação medicamentosa	Contraceptivo oral	1984	Holanda/UK
Fibrose	Griseofulvina Ergotamina	1984	Bélgica
Fotosensibilidade	Azapropazona	1985	6 países
Hipersensibilidade aguda	Paracetamol	1985	10 países
Agranulocitose	Indalpina	1986	França
Desordens Extrapiramidais	Flunarizina Cinarizina	1986	Espanha
Reações de pele	Terfenadina	1986	5 países
Obstrução esofágica	Glucomanan	1986	Austrália
Infiltração Pulmonar	Ácido tolfenâmico	1987	Finlândia
Angioedema	Enalapril	1987	UK
Urticária	Captopril	1988	Holanda

Fonte: STROM, 1994

Anexo C

A empresa possui Programa de Farmacovigilância? () sim () não.

Qual(is) o(s) motivo(s)?

Resposta:

Nome da empresa:

Origem: () nacional () multinacional
() Estatal () outras. Especificar _____

Caso não possua o Programa, torna-se desnecessário o preenchimento dos itens seguintes.

1. Há quanto tempo o Programa está em funcionamento?

() até 4 meses () + ou - 2 anos () outros. Especificar _____ anos

Houve dificuldades na sua implantação? () não () sim. Cite-as:

Resposta:

1.
2.
3.
4.

2. A qual departamento a área de farmacovigilância está subordinada?

Resposta:

Por que?

Resposta:

3. Quantos funcionários estão envolvidos? (assinalar a formação e quantificar)

() médico ____ () farmacêutico ____ () biólogo ____ () biomédico ____
() enfermeiro ____ () outro. Especificar e quantificar _____

Há algum tipo de treinamento para a equipe da área? () não () sim.

Como é realizado?

Resposta:

4. Como o programa foi implantado dentro da empresa?

Resposta:

Houve treinamento para outras áreas da empresa? () não () sim. Como?

Resposta:

Está previsto educação continuada? () sim () não

5. Quais os recursos materiais utilizados?

a) Equipamentos:

() telefone () fax () fotocopiadora () acesso à internet
() computador para digitação de dados () impressora () e-mail

b) Materiais de consulta (livros/bancos de dados on line):

Resposta:

6. Quais as fontes de relato de eventos adversos? Qual a participação de cada uma delas (em porcentagem)?

Resposta:		%
		%
		%
		%
Total		100 %

7. Qual o fluxograma das notificações, do recebimento até sua comunicação?

8. Possui formulário de notificação próprio? () não () sim. Em qual modelo está baseado?

() MedWatch () CIOMS () outros. Especificar _____

9. Desde a implantação, quantos eventos adversos foram notificados nos últimos 3 anos? Qual a principal fonte de relato e sua respectiva participação?

	No.		%
1º. semestre/00:		Eventos. Principal fonte:	
2º. semestre/00:		Eventos. Principal fonte:	
1º. semestre/01:		Eventos. Principal fonte:	
2º. semestre/01:		Eventos. Principal fonte:	
1º. semestre/02:		Eventos. Principal fonte:	
2º. semestre/02:		Eventos. Principal fonte:	

10. Está prevista investigação de correlação de causalidade entre a evento adverso e o medicamento utilizado? () não () sim. Qual o algoritmo empregado?

Resposta:

11. Dentre as notificações de eventos adversos recebidos, qual a participação, em termos percentuais, de:

eventos esperados: ____ %

eventos não esperados: ____ %

queixas técnicas/eventos adversos: ____ %

outros: ____ % . Especificar _____

12. Houve algum tipo de divulgação do programa junto aos notificadores?

() não () sim. Qual?

Resposta:

Houve algum impacto no número de notificações recebidas após essa divulgação? () não () sim. Qual?

Resposta:

Localidade:

data: / /

Anexo D

Prezado(a) Senhor(a),

Gostaria de contar com a participação de sua empresa na construção da minha dissertação de mestrado intitulado "Condições de implantação e operação da Farmacovigilância nas indústrias farmacêuticas do Estado de São Paulo", a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, sob orientação da Profa. Dra. Nicolina Silvana Romano-Lieber da Faculdade de Saúde Pública-USP.

Para tanto, encaminho anexo, Termo de compromisso do pesquisador e questionário padronizado, o qual gostaria que fosse respondido e enviado mesmo que não possua o Programa de Farmacovigilância implantado.

Esclareço que obtive o apoio e endosso do Sindusfarma nesta pesquisa, facilitando o endereço de seus associados para que pudesse contactá-los.

Solicito que as respostas sejam enviadas até o dia 31/01/2003. As respostas poderão ser enviadas eletronicamente para o endereço remetente ou impressas aos cuidados da Profa. Dra. Nicolina Silvana Romano-Lieber, no endereço:

Faculdade de Saúde Pública da USP – Depto de Prática de Saúde Pública
Av. Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César – São Paulo – SP – CEP 01246-904

Tomo a liberdade de contactá-lo(a) **7 (sete)** dias antes da data final de envio, caso já não o tenha feito, no intuito de lembrá-lo da importância do questionamento e envio desta pesquisa.

Agradeço desde já sua atenção e coloco-me à disposição para eventuais dúvidas que possam surgir.

Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

Cel. (11)9643 0602

e-mail: mstf@usp.br

Anexo E

Termo de Compromisso do Pesquisador

Prezado(a) Senhor(a),

Este questionário faz parte do projeto da tese de mestrado intitulado "Condições de implantação e operação da Farmacovigilância nas indústrias farmacêuticas do Estado de São Paulo", a ser defendida por mim, Márcia Sayuri Takamatsu Freitas, junto ao Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, sob orientação da Profa. Dra. Nicolina Silvana Romano-Lieber.

Por meio deste instrumento pretende-se conhecer o Programa de Farmacovigilância implantado pelas indústrias farmacêuticas que atuam em São Paulo, e assim traçar um perfil básico de como é a estrutura e funcionamento do mesmo.

O preenchimento do mesmo é voluntário, podendo, cada responsável, desistir em participar desta pesquisa, a qualquer momento. Entretanto, ressalta-se que sua participação é fundamental para enriquecer o trabalho.

Com este termo, comprometo-me a usar a informação obtida apenas para fins acadêmicos, não identificando, em nenhuma hipótese, a empresa fonte das informações. Ainda, os resultados obtidos serão posteriormente encaminhados às empresas participantes e a cópia da dissertação estará disponível no Sindusfarma para consulta.

Atenciosamente,

Márcia Sayuri Takamatsu Freitas

RG 17.415.460

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARRAIS, P.S.D. Farmacovigilância no Brasil: o papel da comissão instituída pela portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) no.40 de 09/05/95. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.15, n.1, p.204-206, 1999.

ARRAIS, P.S.D.; VIDOTTI, C.C.F.; HELEODORO, N.M.; MARTINS, R.; CASTILHO, S.R. Sistema Nacional de Farmacovigilância: propostas de contribuição do Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Sismed). **Saúde Debate**, São Paulo, v.26, n.61, p.210-218, 2002.

BERMUDEZ, J.A.Z. **Indústria farmacêutica, estado e sociedade: crítica da política de medicamentos no Brasil**. São Paulo: Hucitec, 1995. 204p.

BRASIL. Consulta Pública n.5, de 14 de janeiro de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária adota a publicação da Consulta Pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de Regulamentação Técnica que dispõe sobre a notificação de eventos adversos sérios de produtos sujeitos à vigilância sanitária. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.10, 15 jan. 2002a. Seção1, p.36.

BRASIL. Consulta Pública n.10, de 9 de abril de 2003. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária adota a publicação da Consulta Pública para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de resolução que estabelece atribuições ao Centro de Nacional Monitorização de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.71, 11 abr. 2003. Seção1, p.93.

BRASIL. Lei n.9.782, de 26 de janeiro de 1999. O Presidente da República promulga a lei que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.18, 27 jan. 1999a. Seção1, p.1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Legislação por tipo de ato. Portarias. **Portaria n.593, de 25 de agosto de 2000a**. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária implementa o regimento interno desta instituição. Disponível em: http://anvisa.gov.br/legis/portarias/593_00.pdf. Acesso em: 24 jun. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Legislação por tipo de ato. Decretos. **Decreto n.79.094, de 05 de janeiro de 1977**. O Presidente da República decreta a regulamentação da lei n.6.360, de 23 de setembro de 1976. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/decretos/79094_77.htm. Acesso em: 24 jun. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Legislação por tipo de ato. Leis. **Lei n.6.360, de 23 de setembro de 1976**. O Presidente da República sanciona a lei sobre a vigilância a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/6360_99.htm. Acesso em: 24 jun. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS: Informações de Saúde. Assistência à Saúde. Internações por especialidade e local de internação. Região e Unidade da Federação. **Internações Hospitalares do SUS – por local de internação – Brasil: Internações segundo**

Região: **Período** **2002b.** Disponível em
<http://www.tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/rxuf.def>. Acesso
em 27 de mai. 2003.

BRASIL. Portaria CVS n.10, de 22 de novembro de 2000. O Centro de Vigilância Sanitária determina o fluxo da ficha de notificação de eventos adversos e dá outras providências. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, v.110, n.226, 25 nov. 2000b. Seção 1, p.31.

BRASIL. Portaria CVS n.17, de 01 de março de 1999. O Centro de Vigilância Sanitária determina que as empresas farmacêuticas deverão encaminhar as notificações de reações adversas a medicamentos ao Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, v.109, n.229, 4 dez. 1999b. Seção1, p.19.

BRASIL. Portaria n.3.916/GM, de 30 de outubro de 1998. O Ministério da Saúde resolve aprovar a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.215-E, 10 nov. 1998a. Seção 1, p.18-22.

BRASIL. Portaria n.40, de 09 de maio de 1995. A Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde resolve instituir a comissão visando propor um Sistema Nacional de Farmacoepidemiologia. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.88, 10 maio 1995a. Seção 2, p.3408.

BRASIL. Portaria n.46, de 02 de junho de 1995. A Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde resolve alterar a composição da Comissão instituída pela Portaria n.40, de 10 de maio de 1995. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.107, 6 jun. 1995b. Seção 2, p.4134.

BRASIL. Portaria n.577, de 20 de dezembro de 1978. O Ministro de Estado da Saúde resolve recomendar à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde que adote providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica que terá por finalidade a notificação e avaliação das reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.245, 27 dez 1978. Seção 1, p.20.905.

BRASIL. Portaria n.802, de 08 de outubro de 1998b. A Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde resolve instituir o Sistema de Controle e Fiscalização em toda cadeia dos produtos farmacêuticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.24-E, 4 fev. 1999. Seção 1, p.7-9.

BRASIL. Resolução n.391, de 09 de agosto de 1999. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.152, 10 ago. 1999c. Seção 1, p.62-69.

BRASIL. Resolução n.72, de 13 de abril de 1998. A Secretaria do Estado da Saúde resolve instituir o Programa Estadual de Redução de Iatrogenias. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, v.108, n.70, 14 abr. 1998c. Seção1, p.12-13.

BRASIL. Resolução SS n.132, de 21 de julho de 1998. A Secretaria do Estado da Saúde resolve criar a Comissão Estadual de Controle de Redução de Iatrogenias. **Diário Oficial do Estado de São Paulo**, São Paulo, v.108, n.137, 22 jul. 1998d. Seção 1, p.32.

- CASTLE, W. Panorama general del papel de la industria. **Farmacovigilancia: una responsabilidad compartida.** Madrid: Alhambra Longman, 1992. p.73-82.
- CASTRO, L.L.C. Farmacoepidemiologia no Brasil: evolução e perspectivas. **Cienc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.4, n.2, p.405-410, 1999.
- CASTRO, L.L.C. Farmacoepidemiologia: uma nova disciplina. **Divulg. Saúde Debate**, Londrina, n.18, p.87-92, 1997.
- CASTRO, L.L.C., org. **Fundamentos de farmacoepidemiologia.** São Paulo: AG Gráfica e Editora Ltda, 2000. 180p.
- COELHO, H.L.L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, n.14, p.871-875, 1998.
- COSTA, E.A. **Vigilância sanitária: proteção e defesa da saúde.** São Paulo: Hucitec, 1999. 460p.
- DAVIES, D.M. **Textbook of adverse drug reactions.** 3.ed. Oxford: Oxford University Press, 1985. 814p.
- FALCI, M. A informação de medicamentos na indústria farmacêutica. In: BONFIM, J.R.A.; MERCUCCI, V.L., orgs. **A construção da política de medicamentos.** São Paulo: Hucitec, 1997. p.175-177.
- FIGUERAS, A.; NAPCHAN, B.M.; MENDES, G.B. **Farmacovigilância: ação na reação.** São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde, 2002. 151p.

LACAZ, C.S.; CORBETT, C.E.; COSSERMELLI, W. **Introfarmacogenia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980. 259p.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989. 264p.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G. **Principios de epidemiología del medicamento**. 2.ed. Barcelona: Salvat, 1993. 271p.

MEYBOOM, R.H.B.; HEKSTER, Y.A.; EGBERTS, A.C.G.; GRIBNAU, F.W.J.; EDWARDS, R. Causal or casual?: the role of causality assessment in pharmacovigilance. **Drug Saf.**, Auckland, v.17, n.6, p.374-389, 1997.

MORETTO, L.D. A era da farmacovigilância. **Pharm. Technol.**, Eugene, v.4, n.1, p.43-48, 2000.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, n.14, p.237-263, 1998.

STROM, B.L. **Pharmacoepidemiology**. 2.ed. Chichester: John Wiley, 1994. 741p.

THE UPPSALA MONITORING CENTRE. WHO COLLABORATING CENTRE FOR INTERNATIONAL DRUG MONITORING. **WHO Programme: Countries participating in the WHO International Drug Monitoring**

Programme. Disponível em: <http://www.who-umc.org/whoprogram.html>. Acesso em: 21 mar. 2003.

VIDOTTI, C.C.F. A tênue fronteira entre a cura e o malefício. **Pharm. Bras.**, Brasília, n.22, p.36-39, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health topics: Medicines: Pharmaceutical products: Medicines documentation and information center: Essential drugs and medicine policy: Publication and documents (by alphabetical order). **The importance of pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products.** Disponível em: http://www.who.int/medicines/library/qsm/ip_booklet.pdf. Acesso em: 28 dez. 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International drug monitoring: the role of national centers.** Geneva: WHO, 1972. (Technical Report series, n.498).

10 RESUMO

10 RESUMO

O desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos bem como as limitações dos ensaios clínicos controlados têm sido responsáveis pelo aumento das possibilidades de aparecimento de eventos adversos aos medicamentos utilizados. Entretanto, também existe uma tendência crescente de garantir a avaliação controlada dos medicamentos, não só quando são introduzidos no mercado, mas também no seu uso em longo prazo. Para tanto a farmacovigilância é essencial para que se possa detectar e avaliar eventos adversos prevenindo riscos, evitando assim gastos excessivos em Saúde Pública.

O objetivo deste trabalho é conhecer os programas de farmacovigilância de indústrias farmacêuticas sediadas no Estado de São Paulo.

O instrumento utilizado para a pesquisa foi um questionário, dividido em 3 partes, destinado a identificar a empresa, e constatar a existência de programa de farmacovigilância, conhecer o programa implantado e os resultados obtidos. O questionário foi enviado eletronicamente no início de janeiro de 2003 e as respostas foram recebidas até 31 de março.

Houve retorno de 49 empresas, das quais 27 responderam o questionário. Destas, 20 possuem o programa, 12 não possuem e 6 estavam implantando. O motivo principal para implantação foi para atender exigências regulatórias e a principal justificativa citada pela falta foi à produção de produtos fitoterápicos, oficinais e suplementos alimentares. Ocorreram dificuldades na implantação do programa que podem ser divididas em dificuldades internas, externas e materiais. A Farmacovigilância está subordinada à área médica na maioria das empresas, porém outras áreas também estão envolvidas. Quanto aos recursos humanos empregados há farmacêuticos e médicos em sua maioria; os recursos materiais citados

foram linha telefônica, computador, fax, internet, impressora e fotocopadora. Os materiais de consulta citados foram livros, periódicos e bancos de dados *on-line*. A educação continuada está prevista na maioria das empresas. A maior fonte de recebimento de eventos adversos é o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), que tem como principal fonte de notificação usuários dos medicamentos e profissionais de saúde. O fluxograma das notificações nas empresas é simplificado: recebem as notificações pelo SAC, envia ao setor de Farmacovigilância que notifica o Centro de Vigilância Sanitária, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e, no caso das multinacionais, também as matrizes. A maior parte das empresas possui formulário de notificação próprio. Nem todas as empresas realizam a investigação de causalidade. Poucas empresas divulgaram seu programa aos funcionários e profissionais de saúde, porém, as que o fizeram, tiveram aumento na quantidade e qualidade dos relatos.

Algumas dificuldades apontadas para a implantação dos programas poderão ser reduzidas com normatização adequada. Um incremento no número de programas trará como benefício aumento na quantidade de notificações e, conseqüentemente, das informações sobre os medicamentos no mercado brasileiro.

11 ABSTRACT

11 ABSTRACT

The development of new pharmaceutical products as well as the limitations on the controlled clinic analyses has been responsible for the adverse reactions on the drugs used. However, there is also a growing tendency to guarantee the controlled evaluation of the drugs. Not only when they are introduced into the market, but also during their long-term use.

For this reason the pharmacovigilance is essential for detecting and evaluating adverse reactions, preventing risks and avoiding great expense with public health.

The objective of this work is to get to know the pharmacovigilance programs of the pharmaceutical industries in the State of São Paulo.

The tool used for this research was a questionnaire divided into 3 parts aiming at identifying the company and its pharmacovigilance program as well as getting to know the program and its results. The questionnaire was electronically sent at the beginning of January 2003 and the answers were received by March 31st. There were contact from 49 companies, of which 27 answered the questionnaire. Out of these 27, 20 of them follow the program, 12 do not follow it and 6 were in the process of its implementation. The main reason for its implementation was to meet the regulatory demand and the main explanation for not following it was the production of herbal medicine and traditional products as well as complementary. The implementation of the program faced internal, external and material difficulties.

The pharmacovigilance is under the medical area in most of the companies, however other areas are also involved.

Most of the human resources used are from the pharmaceutical and medical areas. The material resources mentioned were telephone, computer,

fax machine, Internet, printer and Xerox machine. The information material mentioned was books, newspapers and on-line database. In addition, most of the companies have a continued education program.

SAC (Customer Service) is the most effective means of communication for receiving the adverse reactions. Mainly patients and health professionals notify them and the flux gram within the companies is as follows: SAC sends them the notifications which are sent to the technical vigilance sector who notifies the Sanitary Vigilance Center, the National Agency of Sanitary Vigilance (Anvisa) and in the case of multinational companies the headquarters. Most of the companies have their own notification form. Not all companies have a cause investigation done and very few companies have deployed their program to their employees and health professionals, however the ones who have done it have had a quantity and quality increase of the reports.

The implementation of the programs faced some difficulties that may be reduced with adequate standardization. An increase in the number of programs will lead to an increase in the quantity of notifications and, consequently, of information on the drugs in the Brazilian market.

LIV.	<i>Recepção Autor</i>
N. E.	-
DATA	<i>11/09/03</i>
PREÇO	-
TOMBAMENTO	<i>22/09/03</i>

f. 17656

Dedalus: 1339729

— BIBLIOTECA —
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo