

# Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica

Grupo de Trabalho em Farmacovigilância

## Boas práticas de farmacovigilância para as Américas



**Organização  
Pan-Americana  
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da  
Organização Mundial da Saúde



Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5

## Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica

---

Grupo de Trabalho em Farmacovigilância

# Boas práticas de farmacovigilância para as Américas

Washington, DC  
July 2011



**Organização  
Pan-Americana  
da Saúde**

Escritório Regional para as Américas da  
Organização Mundial da Saúde



Biblioteca da Sede da OPAS – Catalogação na fonte

Organização Pan-Americana da Saúde, 2011. “Boas práticas de farmacovigilância para as Américas”. Washington, D.C.: OPAS, © 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5).

ISBN 978-92-75-73160-4

Publicado em espanhol com o título: “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas”

Publicado em Inglês com o título: “Good Pharmacovigilance Practices for the Americas”

I Título

1. FARMACOEPIDEMIOLOGIA – legislação e jurisprudência
2. SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITARIA
3. LEGISLAÇÃO FARMACÊUTICA – normas
4. LEGISLAÇÃO DE MEDICAMENTOS – economia
5. CONTROLE DE MEDICAMENTOS E NARCÓTICOS
6. POLÍTICA DE SAÚDE
7. AMÉRICAS

NLM QV 733.DA1

Documento aprovado pela V Conferência da Rede PAHRF em 2008. Validado em 2010.

© **Organização Pan-Americana da Saúde, 2011**

Todos os direitos reservados. Esta publicação pode ser obtida junto ao Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde, 525 23rd Street, NW, Washington, D.C., EUA (tel.: +202-974-3483; e-mail: castrojl@paho.org). Pedidos de autorização para reprodução ou tradução das publicações da OPAS, seja para venda ou para distribuição sem fins comerciais, devem ser dirigidos à seção de *Knowledge Management and Communication*, no endereço supracitado (fax: +202-974-3652; e-mail: pubrights@paho.org).

As designações empregadas nesta publicação e a apresentação dos dados nela contidos não constituem expressão de qualquer opinião por parte de Organização Pan-Americana da Saúde quanto à condição jurídica de qualquer país, território, cidade ou região ou de suas autoridades, nem no que se refere ao traçado de suas fronteiras ou limites.

A menção de determinadas sociedades mercantis ou de nomes comerciais de certos produtos não implica que a Organização Pan-Americana da Saúde os aprove ou recomende de preferência a outros similares. Salvo erro ou omissão, as denominações de produtos patenteados levam letra inicial maiúscula.

A Organização Pan-Americana da Saúde tomou todas as precauções razoáveis para verificar as informações contidas nesta publicação. Entretanto, o material publicado está sendo distribuído sem qualquer garantia, seja expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em nenhuma circunstância a Organização Pan-Americana da Saúde será responsável por quaisquer danos causados pelo seu uso.

---

Grupo de Farmacovigilância da Rede Pan-Americana para a Harmonização da Regulamentação Farmacêutica (Rede PAHRF) da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS)

**MEMBROS DO GRUPO DE FARMACOVIGILÂNCIA, 2005-2009:**

Martha C. Rodríguez, Instituto Nacional de Vigilância de Medicamentos e Alimentos (INVIMA) e Claudia P. Vacca, Universidade Nacional da Colômbia, Colômbia: *Coordenação*

Julián Pérez Peña, Centro para o Desenvolvimento da Farmacoepidemiologia (CDF), Cuba

Heather Sutcliffe, Health Canada, Canadá

Maryan Hinds, Barbados Drug Service, Barbados

María Cristina Alonzo, Ministério da Saúde, Uruguai

José Luis Castro, Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS): *Secretariado*

**MEMBROS SUPLENTE:**

Murilo Freitas Dias, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasil

**ESPECIALISTAS DE RECURSOS:**

Albert Figueras, Fundação Instituto Catalão de Farmacologia (FICF), Espanha

Mabel Valsecia, Universidade Nacional do Nordeste, Argentina

**PARTICIPARAM NA ELABORAÇÃO DO DOCUMENTO:**

Martha C. Rodríguez (INVIMA), Claudia P. Vacca (Universidade Nacional da Colômbia), Julián Pérez Peña (Centro para o Desenvolvimento da Farmacoepidemiologia, Cuba), Inés Bignone (Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica – ANMAT, Argentina), Maximiliano Bergman (ANMAT, Argentina), Mabel Valsecia (Universidade Nacional do Nordeste – UNNE, Argentina), Albert Figueras (FICF, Espanha), María Sylvia Viola (Universidade de Buenos Aires – UBA, Argentina), José Luis Castro (OPAS/OMS)

**VALIDAÇÃO E CONTRIBUIÇÕES FINAIS À EDIÇÃO DO DOCUMENTO:**

Maryan Hinds, Barbados Drug Service, Barbados

Murilo Freitas Dias, ANVISA, Brasil

Heather Sutcliffe, Health Canada, Canadá

Claudia P. Vacca, Universidade Nacional da Colômbia, Colômbia

Giovanni Montoya Universidade Nacional da Colômbia, Colômbia

María Fernanda Parra, Universidade Nacional da Colômbia, Colômbia

Verónica Vergara, INVIMA, Colômbia

María Cristina Latorre, OPAS/OMS, Colômbia

Lilly Gordillo, Ministério de Saúde e Assistência Social, Guatemala

Juanita Rodríguez, OPAS/OMS, Guatemala

Este documento foi discutido e comentado na reunião do Grupo de Estudos de Utilização de Medicamentos (*Drug Utilization Research Group, Latin America – DURG-LA*) realizada em Corrientes, Argentina, de 1 a 3 de setembro de 2008.

Este documento foi atualizado, revisto, editado e traduzido com recursos financeiros oriundos de uma bolsa do Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID), 2009-2011.



---

# SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	1
2. OBJETIVOS DO DOCUMENTO	1
2.1. Estrutura do documento	2
3. INTRODUÇÃO	2
3.1. O conceito de farmacovigilância	3
3.2. Metodologia	4
3.3. Antecedentes e contexto internacional	4
3.4. Aspectos gerais do sistema de notificação	5
4. BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA	6
4.1. Princípios gerais	6
4.2. Organização de sistemas nacionais e centros de farmacovigilância	7
4.2.1. Ações básicas para o estabelecimento de um centro de farmacovigilância	7
4.2.1.1. Inclusão da comunidade nos sistemas de farmacovigilância	8
4.2.2. Recursos econômicos	8
4.2.3. Localização	9
4.2.4. Equipamentos necessários	9
4.2.5. Pessoal	9
4.2.6. Continuidade do serviço	10
4.2.7. Comitês consultivos	10
4.2.8. Serviço de informação	10
4.3. Documentação	11
4.3.1. Características das notificações	11
4.3.2. Outros documentos	13
4.3.2.1. Manuais	14
4.3.2.2. Procedimentos	14
4.3.2.3. Documentação adicional	15
4.4. Sistemas de informática	15
4.5. Gestão das notificações	15
4.5.1. Formas de envio de notificações	16
4.5.2. Como melhorar a notificação	16
4.5.3. Codificação e registro de dados	17
4.5.4. Revisão do banco de dados	17
4.5.5. Avaliação de notificações	18
4.5.5.1. Sequência cronológica	19
4.5.5.2. Relação de causalidade	19
4.6. Farmacovigilância em estudos clínicos	21
5. BOAS PRÁTICAS DE ANÁLISE E GESTÃO DE RISCOS	21
5.1. Identificação de riscos	22
5.1.1. Análise descritiva de uma série de casos	22

---

5.1.2. Uso de técnicas de mineração de dados para a identificação de associações entre medicamentos e eventos adversos	23
5.2. Geração de sinais	24
5.3. Quantificação dos riscos	25
5.3.1. Quantificação da força da associação	25
5.3.2. Estudos para a quantificação dos riscos	25
5.4. Avaliação dos riscos	25
5.4.1. Avaliação da relação benefício/risco	25
5.5. Gestão dos riscos	25
5.5.1. Plano de minimização de riscos	26
5.5.2. Medidas administrativas de redução de risco	27
5.6. Comunicação de riscos	29
5.6.1. Relatórios periódicos de segurança	29
5.6.2. Publicação e divulgação em farmacovigilância	29
5.6.3. Gestão de crises	30
5.7. Prevenção de riscos	31
5.8. Avaliação do sistema de farmacovigilância	31
<b>6. FUNÇÕES E RESPONSABILIDADES DOS AGENTES ENVOLVIDOS</b>	<b>32</b>
6.1. Autoridade reguladora nacional	33
6.1.1. Elementos essenciais da farmacovigilância eficaz	33
6.1.2. Atividades	33
6.1.3. Relação com os detentores de registro	34
6.1.4. Certificação de boas práticas de farmacovigilância para a indústria farmacêutica	34
6.2. Sistema nacional de farmacovigilância	34
6.2.1. Centros nacionais de farmacovigilância	35
6.2.2. Centros locais de farmacovigilância	36
6.3. Programas de saúde pública e programas de vacinação	37
6.4. Profissionais de saúde	37
6.5. Indústria farmacêutica ou detentor do registro	38
6.6. Outras instituições de saúde	38
6.6.1. Hospitais e outros centros de tratamento	39
6.6.2. Universidades	39
6.6.3. Centros de informações sobre medicamentos e centros de informação toxicológica	39
6.6.4. Comitê de segurança de medicamentos de uso humano	40
6.6.5. Associações profissionais de médicos e farmacêuticos	40
6.6.6. Organizações de consumidores e meios de comunicação	40
<b>GLOSSÁRIO DE CONCEITOS E TERMOS UTILIZADOS EM FARMACOVIGILÂNCIA</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>53</b>
<b>SIGLAS E ABREVIATURAS</b>	<b>57</b>

---

ANEXO I.	INDICADORES DE AVALIAÇÃO DO PROJETO DE AGÊNCIAS DE REFERÊNCIA E GUIA DE IMPLEMENTAÇÃO	59
ANEXO II.	MODELO DE FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA	67
ANEXO III.	ALGORITMO DE NARANJO E COLS. E ALGORITMO DE CAUSALIDADE DA FDA	71
ANEXO IV.	RESUMO DE RESPONSABILIDADES	73



---

## 1. APRESENTAÇÃO

As possíveis consequências tóxicas do uso de alguns medicamentos geram especial preocupação entre os pacientes, médicos prescritores, dispensadores e autoridades reguladoras, porque as reações adversas são uma causa importante não somente de consulta aos serviços de saúde, mas também de internação hospitalar e, em certos casos, da morte do paciente. Além disso, ao longo dos últimos anos, vários medicamentos foram retirados do mercado devido a uma relação benefício/risco desfavorável não detectada quando foi autorizada a comercialização.

Como descrito no relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) *Aliança mundial para a segurança do paciente* (1), dentre os principais requisitos dos programas para melhorar a segurança dos pacientes estão a habilidade e a capacidade de reunir as informações mais completas sobre reações adversas e erros de medicação, de modo que tais programas sirvam como fonte de conhecimento e base para futuras ações preventivas. Se as medidas apropriadas não são tomadas ante a ocorrência de uma reação adversa a medicamento ou quando surgem novas provas a seu respeito, geralmente a lição não será aprendida, a oportunidade de generalizar o problema será perdida e a capacidade de produzir soluções mais amplamente efetivas e aplicáveis não se manifestará (1). Deste fato, surgem dois eixos fundamentais de ação: (a) a formação adequada em farmacologia clínica e terapêutica em todos os níveis, para garantir melhor utilização dos medicamentos, e (b) o estabelecimento de um sistema de farmacovigilância.

As necessidades em matéria de saúde e o uso de medicamentos variam muito de país a país, por motivos econômicos, étnicos e culturais e também relacionados à carga de morbidade, à alimentação, ao nível de desenvolvimento do país e ao sistema de regulação de medicamentos; por conseguinte, é preciso considerar as decisões referentes à efetividade e à segurança no contexto específico de cada país. Neste sentido, a vigilância da segurança e efetividade dos medicamentos deve ser uma prioridade na saúde pública.

Em geral, os sistemas de farmacovigilância são imperfeitos. Na América Latina e no Caribe, a farmacovigilância ainda é fraca, pois sofre as mesmas deficiências que ocorrem nos países desenvolvidos: subnotificação, notificação redundante de efeitos adversos já conhecidos, conflitos de interesses devidos aos vínculos entre os prescritores e dispensadores e a indústria farmacêutica, e falta de motivação dos profissionais de saúde para realizar a notificação de eventos adversos. Porém, a estas deficiências, somam-se outras: os sistemas de saúde não são equitativos e são pouco solidários; grande parcela da população não tem acesso ao sistema de saúde nem à assistência médica; há pouca interação direta entre os pacientes e os profissionais da saúde, o que fomenta o emprego de “remédios caseiros”, baseados no uso de plantas medicinais que fogem aos procedimentos de fabricação e controle industrial. Também existem no mercado várias combinações em doses irracionais, sem eficácia demonstrada, assim como medicamentos usados para indicações não aprovadas, sem contar problemas ainda maiores, como a aquisição de certos medicamentos (tais como os antibióticos) sem receita médica e a venda de medicamentos pela Internet.

É neste contexto em que se deveria abordar a farmacovigilância do século XXI; daí a grande importância de garantir a harmonização da farmacovigilância nas Américas e impulsionar a elaboração de diretrizes de boas práticas de farmacovigilância e o desenvolvimento de sistemas de gestão de riscos. É preciso colocar em prática programas ativos de vigilância baseados na farmacoepidemiologia, já que o planejamento das atividades antes da aprovação dos medicamentos beneficiará a saúde pública da região.

É do interesse da OPAS/OMS desenvolver diretrizes de boas práticas que possam ser usadas para facilitar e aperfeiçoar os sistemas de notificação de farmacovigilância e assim melhorar a segurança dos pacientes. Este processo conduz, no mínimo, a uma retroalimentação das conclusões da análise de dados. O ideal é que também inclua recomendações para mudanças nos processos e sistemas de saúde, tais como a realização e aproveitamento significativo de análises e o aprendizado a partir das notificações. A divulgação das lições aprendidas requer competências e vários outros recursos humanos e financeiros. De sua parte, a autoridade que recebe as notificações deve ser capaz de influenciar as soluções, disseminar a informação e recomendar mudanças pertinentes (2).

## 2. OBJETIVOS DO DOCUMENTO

Para a elaboração deste documento, o Grupo de Farmacovigilância da Rede Pan-americana para a Harmonização Farmacêutica (PARF) baseou-se na perspectiva da OPAS/OMS, a qual considera a Farmacovigilância como componente essencial dos programas de saúde pública (3). Trabalhou-se com a intenção de facilitar o desenvol-

---

vimento, melhoramento e fortalecimento de sistemas de farmacovigilância nas Américas e promover a adoção de boas práticas para aumentar a segurança dos pacientes e da população de acordo com as necessidades da região.

Este documento pretende traçar diretrizes para responder a duas perguntas:

- O que se deve fazer para implantar um sistema de farmacovigilância?
- Como melhorar um sistema de farmacovigilância já existente?

As recomendações se baseiam em documentos da OMS orientados não somente a fortalecer o sistema de notificação espontânea de eventos adversos, como também a promover os estudos de farmacovigilância ativa dos medicamentos na região da América Latina e Caribe. Os países podem selecionar, adaptar ou modificar as recomendações conforme suas necessidades e sua legislação local, de modo a envolver todas as partes interessadas. Como referência, este documento acompanha um guia de implementação (vide Anexo I: Indicadores de avaliação do projeto de agências de referência e Guia de implementação).

## 2.1. ESTRUTURA DO DOCUMENTO

Este documento está dividido em seções numeradas. A seção 3 inclui uma breve descrição da farmacovigilância no contexto do uso de medicamentos. A seção 4 se ocupa especificamente das boas práticas nesta disciplina, descrevendo em detalhes como estabelecer um centro de farmacovigilância, desde os materiais necessários até as ações básicas que tais centros devem realizar. A seção 5 descreve as boas práticas para análise, gestão e comunicação dos riscos identificados no sistema. A seção 6 se ocupa das funções e responsabilidades do pessoal especializado responsável pela farmacovigilância. As seções seguintes incluem um glossário e uma lista de siglas, um modelo genérico de formulário de notificação e diferentes padrões para análise de notificações, tais como algoritmos para avaliação de causalidade e outros materiais úteis para as atividades de farmacovigilância.

Para facilitar a seleção e adaptação dos elementos que fazem parte do documento, os elementos indispensáveis foram marcados com o sinal (!!!), e os desejáveis, com o sinal (!!).

## 3. INTRODUÇÃO

Os medicamentos modernos mudaram a forma de se tratar as doenças ou diversas alterações do estado de saúde; no entanto, apesar de todas as vantagens que os medicamentos proporcionam, há cada vez mais provas de que as reações adversas aos medicamentos são uma causa comum, embora frequentemente prevenível, de doença, incapacidade ou até mesmo óbito. Estima-se que, em alguns países, as reações adversas a medicamentos representem entre a quarta e a sexta causa de mortalidade (3-5).

A aprovação de um medicamento para a comercialização significa que sua eficácia foi demonstrada e que quaisquer efeitos indesejados detectados nos estudos anteriores à comercialização foram considerados aceitáveis, embora isto não signifique que a relação benefício/risco do medicamento seja definitiva. Uma vez comercializado, o medicamento deixa o ambiente científico seguro e protegido dos ensaios clínicos e passa a ser um produto de consumo público e legal. O mais comum é que, até o momento da comercialização, a eficácia e segurança do medicamento só tenham sido comprovadas em curto prazo e em um pequeno número de pessoas cuidadosamente selecionadas. A informação obtida nas várias fases de estudos clínicos até a aprovação do medicamento pela autoridade sanitária não é suficiente para prever o que ocorrerá na prática clínica cotidiana no tocante ao surgimento de reações adversas pouco frequentes ou naquelas de desenvolvimento lento, que são mais facilmente detectadas nas etapas posteriores à comercialização. Em certos casos, apenas 500—e raramente mais de 5000—pessoas receberam o medicamento antes do mesmo ser lançado no mercado; por este motivo, é fundamental controlar a segurança e a eficácia dos tratamentos novos (e ainda pouco corroborados do ponto de vista clínico) uma vez postos à venda sob condições reais.

Em geral, há necessidade de maiores informações sobre o uso do medicamento em grupos populacionais específicos, principalmente crianças, mulheres grávidas e idosos. Por exemplo, é fundamental detectar efeitos secundários graves, raros ou que só ocorrem em pacientes pediátricos, e também é necessário comprovar o nível de eficácia e segurança do produto após uso prolongado e ininterrupto, sobretudo em combinação com outros fármacos. A experiência demonstra que muitos efeitos adversos, interações medicamentosas ou alimentares e fatores de risco dos medicamentos são detectados somente após vários anos de comercialização.

---

Para prevenir ou reduzir os efeitos nocivos sobre o paciente e assim melhorar a saúde pública, é fundamental que haja mecanismos que permitam avaliar e controlar o grau de segurança do uso clínico dos medicamentos. Na prática, isso pressupõe que se conte com um sistema de farmacovigilância bem organizado.

### 3.1. O CONCEITO DE FARMACOVIGILÂNCIA

A OMS define a farmacovigilância como a ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos.

Seus objetivos são:

- Velar pelo cuidado e pela segurança dos pacientes no tocante ao uso de medicamentos e quaisquer intervenções médicas.
- Melhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos.
- Detectar problemas relacionados com o uso de medicamentos e comunicar quaisquer achados de maneira oportuna.
- Contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, permitindo a prevenção de danos e maximizando os benefícios.
- Fomentar o uso seguro, racional e mais eficaz de medicamentos (inclusive no tocante a efetividade em função do custo).
- Promover compreensão, educação e capacitação clínica em farmacovigilância e sua efetiva divulgação ao público.

Um bom serviço de gestão da segurança de medicamentos e de farmacovigilância é um requisito imprescindível para a detecção precoce dos riscos associados a medicamentos e para a prevenção de reações adversas aos mesmos. Além disso, auxilia os profissionais de saúde e os pacientes a conseguirem a melhor relação benefício/risco com o uso de uma terapêutica segura e efetiva. A farmacovigilância desempenha um papel importante na tomada de decisões em farmacoterapia, nos âmbitos individual, regional, nacional e internacional (5).

Aqui, é importante definir o termo “reação adversa a medicamentos”: segundo a OMS, é toda “reação nociva e indesejada que se apresenta após a administração de um medicamento, em doses utilizadas habitualmente na espécie humana, para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica”. Esta definição implica uma relação de causalidade entre a administração do medicamento e a ocorrência da reação. Atualmente, prefere-se o termo “efeito não desejado atribuível à administração de...”, reservando-se a definição original da OMS para o conceito de acontecimento adverso, o qual não exige necessariamente o estabelecimento de uma relação de causa e efeito.

A farmacovigilância estuda os efeitos indesejados ou reações adversas provocados principalmente, embora não exclusivamente, pelos medicamentos, já que as incumbências desta disciplina foram estendidas aos fitoterápicos, medicamentos complementares, hemoderivados e produtos biológicos, vacinas, dispositivos médicos, erros de medicação, falta de eficácia e outros (6). A farmacovigilância também se ocupa: do uso de medicamentos para indicações não aprovadas e para as quais não há justificativa científica adequada; do uso de medicamentos que se encontram com desvios de qualidade; da notificação de casos de intoxicação aguda e crônica atribuíveis à administração de medicamentos ou outras substâncias utilizadas como tal; da avaliação da mortalidade relacionada aos medicamentos; do abuso e do uso incorreto de medicamentos; e das interações de medicamentos com outros remédios, substâncias químicas, alimentos e bebidas.

Ao longo dos últimos anos, os meios de comunicação—imprensa escrita, televisão, Internet—vêm fomentando a “medicalização”, induzindo ao uso de medicamentos para sintomas de pouca importância, ou simplesmente para “melhorar a saúde”. Isso provoca ou aumenta a ocorrência de reações adversas, as quais são, em sua grande maioria, preveníveis e evitáveis, mas que podem levar à morte, provocar incapacidade ou prolongar uma hospitalização.

A nutrição e os hábitos alimentares de uma comunidade influenciam a eficácia terapêutica e a segurança dos medicamentos. Se não há boas diretrizes e profissionais da saúde capacitados em farmacovigilância, o risco de erros de medicação, de reações adversas preveníveis, ou de ambos pode aumentar.

---

Para enfrentar os riscos decorrentes do uso de medicamentos, é preciso haver uma colaboração próxima e efetiva entre as principais instâncias às quais compete intervir. O êxito e os futuros resultados dependerão, principalmente, da vontade permanente de colaboração. É preciso que os responsáveis trabalhem de maneira coordenada para antecipar, descrever e satisfazer as demandas e expectativas públicas, inclusive as dos gestores, planejadores, políticos e profissionais da saúde. No entanto, faltam mecanismos sólidos e integrados que possibilitem tal colaboração. O principal obstáculo costuma ter origem na escassa formação de profissionais e na falta de recursos, apoio político e, sobretudo, infraestrutura científica. Entender e enfrentar estes problemas é um pré-requisito indispensável para o desenvolvimento futuro da farmacovigilância no âmbito científico e prático (4). Os países da América Latina e do Caribe claramente devem preparar-se para obter avanços na nova farmacovigilância.

O modelo de farmacovigilância adotado há de ser simultaneamente sólido e flexível, já que nem sempre será implementado em países com sistemas de saúde pública e farmacovigilância preexistentes, mas também em países cujos programas são fracos e deficientes. Deve-se focar o compartilhamento de recursos humanos e a difusão do conhecimento sobre a relação efetividade/riscos, a colaboração, a comunicação efetiva, a integração, o treinamento e a capacitação.

### 3.2. METODOLOGIA

Diversos métodos são empregados para o desenvolvimento de atividades de farmacovigilância (2):

- Um sistema de notificações espontâneas baseado na identificação e detecção das suspeitas de reações adversas pelos profissionais da saúde em sua prática diária e no envio desta informação a um organismo que a centraliza. É a metodologia utilizada pelos centros participantes do Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS.
- Procedimentos de farmacovigilância intensiva, baseados na compilação sistemática e detalhada de dados a respeito de todos os efeitos prejudiciais supostamente induzidos pelo uso de medicamentos em determinados grupos da população. Tais métodos são divididos em dois grandes grupos:
  - sistemas centrados no medicamento;
  - sistemas centrados no paciente.
- Estudos epidemiológicos, cuja finalidade é comprovar uma hipótese, isto é, estabelecer uma causalidade entre a presença de reações adversas a um medicamento e o uso do mesmo. Podem ser:
  - estudos de coorte;
  - estudos de caso-controle.

O mais difundido dos métodos de farmacovigilância é o sistema de notificação espontânea, também conhecido por “sistema do formulário amarelo”.<sup>1</sup> A notificação sistemática de reações adversas e sua análise estatística permanente permitiriam gerar alertas ou “sinais” sobre o comportamento dos medicamentos na população de nossa região (6). O êxito ou o fracasso de qualquer atividade de farmacovigilância dependem da notificação das suspeitas de reações adversas.

### 3.3. ANTECEDENTES E CONTEXTO INTERNACIONAL

Como consequência da epidemia de focomelia em recém-nascidos causada pela talidomida na Europa a partir de 1960, vários países empreenderam uma vigilância, ainda que incipiente, dos medicamentos. Em 1968, a OMS, no contexto do Programa Internacional para a Monitorização de Medicamentos, propôs a criação de um centro internacional de farmacovigilância, atualmente situado em Uppsala, Suécia (Centro de Monitoramento de Uppsala ou “UMC”, por sua sigla em inglês). Oitenta e seis Países-Membros ativos participam do Programa; os últimos a serem incorporados foram o Cazaquistão e Barbados, em julho de 2008.<sup>2</sup>

Na Região das Américas, América Latina e Caribe, grandes esforços estão sendo empreendidos para documentar os eventos adversos relacionados aos medicamentos, mas estas atividades são relativamente recentes.

---

<sup>1</sup> NR: do termo em inglês “The Yellow Card Scheme”.

<sup>2</sup> NR: para informações atualizadas, consultar o link <http://www.who-umc.org/>

---

Desde os anos 90, 12 países implantaram sistemas de farmacovigilância dependentes de seus mecanismos de regulação e foram reconhecidos como membros do Centro Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS. As outras nações da região, embora não sejam estados-membros oficialmente, já estão na etapa de organização da farmacovigilância (7). Estas nações são consideradas “membros associados” do Centro até que seus órgãos reguladores, ainda incipientes, sejam reconhecidos formalmente como reais centros de monitoramento de reações adversas.

Há, no mundo, vários sistemas de notificação em uso, de variada natureza, alcance e complexidade. Um estudo publicado em 2002 comparou as características de diferentes sistemas de notificação espontânea mediante levantamento realizado com os órgãos reguladores de 19 países que participam do Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS. A pesquisa foi respondida por 13 destes países (Alemanha, África do Sul, Austrália, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos, França, Holanda, Irlanda, Nova Zelândia, e Reino Unido). As agências da Áustria, Finlândia, Grécia, Itália, Portugal e Suécia não responderam (8).

A seguir, descrevemos algumas das características diferenciais dos sistemas de notificação. A notificação pelos profissionais de saúde é feita em caráter voluntário em todos os países, exceto na Espanha e na França, onde é obrigatória por lei. Algumas nações dispõem de um sistema descentralizado: a França conta com 21 centros regionais, e a Espanha, com 17 centros autônomos mais um centro coordenador. O Canadá e o Reino Unido possuem sistemas de notificação parcialmente descentralizados. Nas outras nações, há um único centro regional. Os programas de farmacovigilância de alguns países também contemplam outros produtos além dos medicamentos destinados ao consumo humano. Assim, o sistema da Dinamarca também inclui medicamentos de uso veterinário, e o dos Estados Unidos, os dispositivos de uso médico. Além disso, há países cujos sistemas de monitoramento registram os efeitos indesejados atribuídos à vacinação, de maneira independente do programa de monitoramento de reações adversas a medicamentos. Recentemente, outras nações vêm desenvolvendo sistemas para monitoramento de produtos específicos, como antirretrovirais, antimaláricos e anti-helmínticos. Os programas de farmacovigilância de antirretrovirais—baseada em estudos de coorte—nos países em desenvolvimento são um bom exemplo de farmacovigilância ativa (9) que deveria ser imitado e expandido.

### 3.4. ASPECTOS GERAIS DOS SISTEMAS DE NOTIFICAÇÃO

O objetivo mais importante da farmacovigilância é identificar os eventos adversos relacionados aos medicamentos. A observação clínica e a notificação de suspeitas de reações adversas costumam ser os métodos mais rápidos e eficazes para a geração de alertas (ou sinais) ou hipóteses de causalidade, e também para auxiliar o delineamento de estudos específicos de farmacovigilância ativa que permitirão conhecer o perfil de segurança dos medicamentos, seja quando utilizados pela população geral ou por subpopulações específicas.

Para que qualquer um dos vários sistemas de farmacovigilância existentes seja eficaz, todos os profissionais de saúde em contato com pacientes que fazem uso de medicamentos precisam participar da notificação. Além disso, todas essas informações devem ser centralizadas por um organismo especializado e balizadas pela autoridade sanitária, para que sejam divulgadas à comunidade de maneira oportuna.

O objetivo é conseguir maior segurança no uso de medicamentos mediante a detecção rápida de reações adversas graves, principalmente as associadas aos medicamentos mais recentes, determinando a frequência de surgimento de efeitos adversos, os fatores predisponentes aos mesmos, as relações de causalidade e as interações medicamentosas, e também estudando os grupos especiais da população (crianças, mulheres grávidas, pessoas com insuficiência renal ou hepática, pessoas com aids, etc.). Este objetivo também será cumprido através do desenvolvimento de programas de formação e informação para estimular a participação ativa dos profissionais da saúde.

O propósito fundamental de todo sistema de notificação é aprender com as experiências. A notificação por si só não melhora a segurança; é a resposta às notificações que produzirá mudanças positivas. O importante é que um sistema de farmacovigilância produza uma resposta útil que o destinatário perceba, e que não só justifique os recursos gastos com a notificação, como também motive as pessoas e as instituições a notificar. Estes procedimentos promovem formas distintas de aprendizagem e melhoramento da segurança, gerando alertas, divulgando experiências, analisando tendências de risco e aperfeiçoando o funcionamento dos sistemas.

Os sistemas de farmacovigilância da América Latina e Caribe terão de ser mais proativos que reativos diante dos alertas de segurança ou da retirada de medicamentos do mercado, e deverão criar mecanismos de cooperação para o desenvolvimento de capacidades e para ampliar as possibilidades de funcionamento de uma rede latino-americana de farmacovigilância (10). No entanto, qualquer esforço será em vão se não for

---

acompanhado de ações mais amplas voltadas ao fortalecimento do raciocínio clínico e terapêutico antes da utilização de medicamentos.

## 4. BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

### 4.1. PRINCÍPIOS GERAIS

A farmacovigilância efetiva compreende um conjunto de regras, procedimentos operacionais e práticas estabelecidas que devem ser cumpridas a fim de assegurar a qualidade e a integridade dos dados produzidos em determinados tipos de pesquisas ou estudos. Fundamenta-se na aquisição de dados completos dos relatórios espontâneos de eventos adversos, ou seja, na notificação de casos.

#### Objetivo

As boas práticas de farmacovigilância buscam garantir:

- A veracidade dos dados coletados, para a correta avaliação dos riscos associados aos medicamentos.
- A confidencialidade da identidade das pessoas que apresentaram ou notificaram as reações adversas.
- O uso de critérios uniformes na avaliação das notificações e na geração de sinais e alertas.

Como a farmacovigilância efetiva depende da contribuição de muitas pessoas com formação diversa, para obter um sistema de farmacovigilância coerente é importante desenvolver diretrizes de procedimentos operacionais padrão (vide seção 4.3.2.2, Procedimentos) que descrevam os detalhes práticos do fluxo de informação (11). Estas diretrizes devem esclarecer e unificar a informação sobre:

- O que constitui um evento adverso notificável.
- Quem deve notificar uma observação de suspeita de problema relacionado com medicamentos.
- A disponibilidade de formulários de notificação ou formulários amarelos e a prática de preenchimento dos mesmos.
- Os procedimentos para o envio ou compilação de relatórios.
- As rotinas de avaliação, seguimento e processamento das notificações de casos nos centros de farmacovigilância.
- Os procedimentos para a análise da informação como um todo e dos possíveis caminhos de ação.
- As boas práticas de comunicação.
- Os indicadores que serão usados para medir a evolução do sistema de monitoramento.

Para cumprir estas boas práticas de farmacovigilância:

- As notificações de suspeitas de reações adversas ou problemas relacionados com medicamentos devem ser registradas de acordo com o princípio de veracidade dos dados submetidos.
- Todas as notificações devem ser documentadas rigorosamente quando a gravidade da reação adversa suspeita o justificar, ou quando não houver precedentes para a reação notificada (ou seja, quando a reação for sinalizada como nova).
- A informação sobre qualquer suspeita de reação adversa ou outro problema relacionado com medicamentos deve poder ser corroborada, verificando sua autenticidade e sua coerência com os documentos originais, sempre que possível.
- Deve-se proteger a confidencialidade dos registros que poderiam identificar as pessoas envolvidas, respeitando sua privacidade e as normas de confidencialidade.

- 
- Deve-se tratar a informação mantendo a confiabilidade dos dados, usando palavras iguais ou semelhantes às empregadas na notificação.
  - Os prazos estabelecidos para a comunicação de suspeita de reações adversas graves devem ser cumpridos à risca, para que recebam a máxima prioridade.
  - Cada pessoa que intervenha na avaliação de uma reação adversa deve estar qualificada por educação, formação e experiência para realizar seu trabalho.
  - Informações ainda não validadas devem ser tratadas com cautela.
  - Toda informação relacionada com reações adversas deve ser registrada, manuseada e armazenada de forma a permitir sua comunicação, verificação e interpretação exatas.
  - Antes de se comunicar uma reação adversa à comunidade científica, o Programa Nacional de Farmacovigilância deve ter sido notificado.
  - Sistemas e procedimentos deverão ser estabelecidos para assegurar a qualidade nos processos de geração, gestão e tratamento da informação sobre reações adversas.
  - A informação coletada nas notificações de suspeita de reação adversa não será utilizada sob hipótese alguma para realizar juízos de valor quanto à intervenção dos profissionais de saúde.

## 4.2. ORGANIZAÇÃO DE SISTEMAS NACIONAIS E CENTROS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Para estabelecer um sistema de notificação de reações adversas, são necessárias certas capacidades, algumas simples e outras mais complexas. É indispensável definir claramente: os objetivos; quem deve notificar; como obter as notificações; os mecanismos para recebê-las e abordar seus dados; a análise por especialistas; a capacidade de responder às notificações; o método para classificação dos eventos notificados; a capacidade de divulgar os achados; a infraestrutura técnica e a segurança dos dados.

Para instalar um centro de farmacovigilância, é preciso que haja:

- *Difusão*: quando o centro começa a funcionar em um país, é preciso lembrar que serão necessários grandes esforços, principalmente de divulgação, antes que se obtenha a participação de uma parcela importante dos profissionais de saúde.
- *Continuidade administrativa*: quando um centro fizer parte de uma organização mais ampla, por exemplo, um centro de controle de intoxicações, um departamento de farmacologia clínica ou uma farmácia hospitalar, deve-se garantir a continuidade administrativa, que pode ser conseguida mediante nomeação de um profissional (por exemplo, um farmacêutico ou um médico) que tenha como responsabilidade principal a farmacovigilância.
- *Recursos governamentais*: qualquer que seja a localização do centro, a farmacovigilância deve estar estreitamente vinculada à regulamentação de medicamentos. Recursos do governo são necessários para a coordenação nacional.
- *Colaboração, coordenação, comunicação e relações públicas*: para conseguir um desenvolvimento coerente e evitar a superposição de competências ou duplicação desnecessária, é preciso que haja colaboração, coordenação, comunicação e relações públicas.

### 4.2.1. AÇÕES BÁSICAS PARA O ESTABELECIMENTO DE UM CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA

Colocar um novo centro de farmacovigilância em funcionamento é relativamente fácil. No entanto, o desenvolvimento de um sistema de farmacovigilância, a partir do nada, até chegar a ser uma organização efetiva e bem estabelecida é um processo que requer tempo, visão, dedicação, competência e continuidade (12).

Para o estabelecimento de um sistema de farmacovigilância, deve-se preparar um plano (!!!) de acordo com os seguintes pontos:

- Contatar as autoridades sanitárias e instituições e grupos locais, regionais ou nacionais dedicados à medicina, farmacologia e toxicologia, enfatizando a importância do projeto e seus propósitos.
- Montar o centro: escritório principal, pessoal técnico, outros locais, telefones, processadores de texto, capacidade em matéria de gestão de bancos de dados, bibliografia, etc.

- 
- Desenvolver um formulário de notificação (vide exemplo no Anexo II) e começar o processo de coleta de dados, distribuindo o formulário a hospitais, clínicas, médicos de família atuantes na atenção primária à saúde e farmácias.
  - Elaborar material impresso para informar aos profissionais da saúde sobre as definições, objetivos e métodos do sistema de farmacovigilância.
  - Encarregar-se da formação do pessoal de Farmacovigilância no tocante à:
    - coleta e verificação de dados;
    - interpretação e codificação das descrições de reações adversas;
    - codificação dos medicamentos;
    - avaliação da relação de causalidade;
    - detecção de sinais;
    - gestão de riscos.
  - Instalar um banco de dados, isto é, um sistema para o armazenamento e acesso aos dados.
  - Organizar reuniões em hospitais, universidades e associações profissionais para expor os princípios e requisitos da farmacovigilância e discorrer sobre a importância da notificação.
  - Destacar a importância da notificação de reações adversas a medicamentos em revistas médicas e outras publicações especializadas.

#### **4.2.1.1. Inclusão da comunidade nos sistemas de farmacovigilância**

Os pacientes podem participar ativamente na geração de conhecimento sobre o perfil de segurança dos medicamentos, como notificadores de eventos adversos e importantes coprotagonistas das notificações feitas ao sistema. É desejável que as notificações efetuadas pelos pacientes sejam identificadas de maneira diferenciada, respeitando-se os princípios de confidencialidade. Quaisquer problemas detectados no tocante à segurança no uso de medicamentos devem ser informados à comunidade de forma oportuna e adequada.

#### **4.2.2. RECURSOS ECONÔMICOS**

A fim de assegurar a continuidade de seu trabalho, todo centro de farmacovigilância deve contar com uma fonte de financiamento básico e regular (!!!). Os principais custos do centro são relativos a remuneração de pessoal encarregado, treinamento, comunicação, computadores e programas, produção de literatura promocional e produção de formulários de notificação.

Os recursos necessários podem ser obtidos por meio das taxas de registro, por impostos, ou mediante a criação de uma taxa obrigatória especial para a farmacovigilância (12). Ambas podem ser incluídas no orçamento da autoridade reguladora de medicamentos.

Além dos recursos básicos, o centro pode conseguir mais fundos (!) de outras entidades que tenham interesse na farmacovigilância. Por exemplo, podem-se contatar as seguintes instituições, dentre outras:

- Departamentos do Governo com interesse na segurança dos medicamentos.
- Operadoras de saúde suplementar e fundos de seguro-saúde.
- Departamentos de universidades e faculdades.
- Associações profissionais.

Devido às importantes consequências das reações adversas a medicamentos, tanto para a saúde pública quanto para o comércio, é fundamental que se garanta a continuidade dos recursos econômicos para farmacovigilância, evitando que os profissionais nela envolvidos sejam expostos à possível influência de grupos de pressão ou às consequências de mudanças políticas ou fatores econômicos.

Pode-se estimar a quantidade de recursos econômicos necessários para a farmacovigilância considerando-se que serão uma função da taxa de notificação requerida e do tamanho da população, entre outras variáveis (12) relacionadas ao custo da coleta de dados (tanto quantitativos como qualitativos), da avaliação cuidadosa e da distribuição da informação correspondente.

---

### 4.2.3. LOCALIZAÇÃO

É indispensável contar com um espaço físico específico (!!!) provido da mão de obra e dos equipamentos necessários. A localização mais propícia para um novo centro pode depender da organização e desenvolvimento do sistema nacional de saúde e de outros aspectos locais.

Uma repartição pública (seja autoridade sanitária ou agência nacional reguladora de medicamentos) pode ser um bom lugar para se estabelecer um centro de farmacovigilância. No entanto, como âmbito inicial para as atividades de vigilância, pode-se utilizar qualquer dependência de um hospital ou de uma universidade que desenvolva atividades de farmácia e farmacologia clínica, toxicologia clínica ou epidemiologia. A notificação de reações adversas a medicamentos pode começar de forma local, talvez em um único hospital, e depois ampliar-se a outros hospitais e aos centros de saúde da região, progredindo passo a passo até cobrir todo o território nacional. Em alguns países, os centros de farmacovigilância funcionam nas dependências de associações profissionais, tais como as associações nacionais de medicina.

### 4.2.4. EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS

A infraestrutura técnica requerida pode ser muito simples. No tocante aos meios de comunicação, o centro precisa dispor, no mínimo, de um telefone, endereço de correio eletrônico ou fax para receber as notificações. Sistemas que utilizam a Internet são fáceis de usar para a notificação, e também reduzem a necessidade de contratar pessoal para a entrada de dados. O equipamento necessário é o seguinte:

- Telefone com várias linhas (!!!).
- Computadores com a configuração necessária (tanto de hardware quanto de software) para as atividades do centro (banco de dados, processador de texto) (!!!).
- Impressora (!!!).
- Scanner (!!!).
- Correio eletrônico (e-mail) (!!!).
- Fotocopiadora (!!).
- Página na Internet (!!).
- Acesso a bases de dados especializadas, adquiridas de acordo com o plano de seleção e necessidades (!!).

Além disso, a infraestrutura técnica deve ser suficiente para a inclusão das notificações num banco de dados computadorizado. Por último, todos os sistemas devem fornecer suporte técnico aos usuários que precisem de ajuda com planilhas de papel ou formulários eletrônicos (1).

### 4.2.5. PESSOAL

O trabalho de um centro de farmacovigilância requer conhecimentos de medicina clínica, farmacologia, toxicologia e epidemiologia. As competências para a avaliação das notificações de casos de reações adversas podem ser obtidas mediante capacitação ou recorrendo-se a consultores especializados em caráter permanente.

No entanto, um centro novo de farmacovigilância às vezes começa com um só especialista (!!!), trabalhando em meio-período—normalmente um farmacêutico ou médico—e algum apoio administrativo. Logo depois, pode ser necessário nomear um especialista em período integral como responsável pela farmacovigilância, e expandir também o quadro de funcionários da secretaria.

Quando a notificação de reações adversas aumentar, pode-se estimar os requerimentos de pessoal mediante cálculo do tempo médio gasto com cada notificação individual, o qual dependerá da infraestrutura do centro.

O ideal é que um centro coordenador nacional conte com pelo menos os seguintes funcionários (!!):

- Um farmacêutico, médico, ou especialista em farmacoepidemiologia.
- Pessoal administrativo.
- Um programador ou analista de sistemas, conforme necessário.
- Um processador de dados, conforme necessário.

- 
- Especialistas ou consultores, conforme necessário.
  - Novos profissionais da área da saúde que estejam começando sua formação na especialidade.

Os centros ou unidades de farmacovigilância deverão elaborar um organograma dos postos de trabalho e sua dependência hierárquica, no qual se encontrem definidas as obrigações e tarefas dos funcionários e de quaisquer equipes de trabalho formadas. Por conseguinte, para organização das tarefas, recomenda-se levar em conta:

- O organograma do centro, que indica os postos de trabalho e a hierarquia (!!!).
- A descrição dos postos de trabalho, que indica as funções básicas, os deveres e responsabilidades e a dependência hierárquica de cada cargo (!!).
- A qualificação profissional de cada técnico do centro será a necessária segundo as normas estabelecidas pelo sistema de farmacovigilância(!!!), e devem constar no currículo do funcionário.
- As instruções escritas correspondentes a cada posto de trabalho (!!).
- Adequada formação prévia e planejamento de atividades de capacitação permanentes, tanto em boas práticas de farmacovigilância como nos procedimentos de garantia da qualidade (!!!).

#### **4.2.6. CONTINUIDADE DO SERVIÇO**

Para garantir o bom funcionamento de um centro de farmacovigilância, é preciso assegurar a continuidade do acesso ao centro e do fornecimento de serviços como requisito fundamental (!!!). Por conseguinte, o centro precisa contar com uma secretaria permanente para lidar com o atendimento telefônico e a atenção à correspondência, assim como a manutenção do banco de dados, a documentação científica e a coordenação de atividades. Pode-se garantir o fornecimento contínuo de serviços administrativos mediante colaboração com outros departamentos relacionados, contanto que haja capacidade suficiente para tal (vide seção 6.6.2).

#### **4.2.7. COMITÊS CONSULTIVOS**

É conveniente que o centro de farmacovigilância conte com um comitê consultivo multidisciplinar (!! ) que o apoie e forneça assessoria técnica nas várias especialidades distintas e também no controle da qualidade dos procedimentos de:

- Coleta e avaliação de dados.
- Interpretação de dados.
- Publicação de informações.

Um comitê consultivo pode contemplar especialistas de medicina geral, farmacologia clínica, toxicologia, epidemiologia, patologia, regulamentação de medicamentos e controle de qualidade, informação sobre medicamentos, fitoterápicos, vacinas etc. Além disso, é muito útil contar com uma rede de especialistas de diferentes especialidades. Caso o centro esteja em um hospital, será mais fácil conseguir assessoria especializada (vide seção 6.6.4).

#### **4.2.8. SERVIÇOS DE INFORMAÇÃO**

Uma tarefa básica de todo centro de farmacovigilância é proporcionar um serviço de informação de alta qualidade (!! ), o que também serve de estímulo à notificação. Para este fim e para a avaliação dos casos individuais notificados, o centro deve ter acesso a bancos de dados de informação independente e atualizada (o UMC pode fornecer uma lista de referências bibliográficas relevantes).

A localização do centro em um grande hospital pode proporcionar a vantagem de possibilitar consultas à biblioteca do mesmo. Os centros nacionais de farmacovigilância gozam de acesso direto à base de dados do UMC via Internet. Além disso, os boletins sobre medicamentos e reações adversas publicados pela OMS e por alguns centros nacionais ou regionais de todo o mundo podem estar no diretório de correio.

Deve-se fornecer informação a respeito das lições aprendidas das notificações aos profissionais que notificaram (!!!). Esse retorno estimula o processo de notificação e o consolida, pois atua sobre o dado gerado e convida a novas notificações; a falta de retorno pode desestimular os profissionais.

---

O serviço de informação deve também exortar a comunidade (!!!), os hospitais, universidades e associações profissionais a criar, projetar e desenvolver programas de farmacovigilância ativa para populações especiais (crianças, idosos, mulheres grávidas, pessoas com doenças prevalentes) e para os medicamentos utilizados por esses grupos.

### 4.3. DOCUMENTAÇÃO

Uma documentação completa e atualizada é fundamental para o sistema de garantia da qualidade e para as boas práticas em farmacovigilância. A importância disto é devida ao fato de que as notificações podem gerar sinais, e, portanto, sua qualidade é decisiva para uma avaliação apropriada da possível relação causal entre o medicamento e os eventos adversos.

#### 4.3.1. CARACTERÍSTICAS DAS NOTIFICAÇÕES

Atualmente, a notificação espontânea de suspeita de reações adversas a medicamentos é a principal fonte de informação em farmacovigilância. Como mencionado na Introdução, em alguns países a notificação de suspeitas de reações adversas é feita em caráter voluntário, mas em outros países, os profissionais de saúde são obrigados por lei a realizar a notificação, embora não seja habitual multá-los ou puni-los por não o fazer. Em alguns países, as companhias farmacêuticas também são obrigadas a notificar as suspeitas de reações adversas às autoridades sanitárias.

Os métodos de farmacovigilância ativa são tão importantes quanto a notificação espontânea, pois fornecem dados pertinentes de populações especiais e medicamentos específicos. Alguns exemplos de técnicas ativas são o registro de eventos ligados à prescrição (*Prescription Event Monitoring*, PEM), a vigilância caso-controle (*Case-Control Surveillance*) e a técnica de pareamento de registros (em inglês, *record linkage*) entre bancos de dados diferentes. Os dados de consumo ou utilização de medicamentos são importantes para avaliar a segurança. Sem dúvida, é indispensável promover este tipo de estudo programado para melhorar a segurança do paciente, e é essencial que tais estudos sejam implantados conjuntamente com o sistema de notificação espontânea.

As notificações de eventos adversos do sistema nacional de farmacovigilância se caracterizam por sua natureza voluntária, espontânea e confidencial. São especialmente úteis para detectar sinais de reações adversas raras, graves ou inesperadas.

A definição de notificação individual de caso em farmacovigilância sempre se refere a um paciente que apresentou um acontecimento médico adverso (ou alteração laboratorial) suspeito(a) de ter sido ocasionado(a) por um medicamento. A notificação é feita por meio de um formulário de cor amarela (vide modelo no Anexo II), assim como outros impressos internacionais para notificação de efeitos adversos, para indicar atenção, cuidado ou precaução. Quaisquer suspeitas de falha terapêutica associada aos medicamentos comercializados na região também são notificadas nestes impressos. O conteúdo das fichas pode variar de acordo com o país, mas todas têm quatro seções que devem ser preenchidas: dados do paciente, descrição do evento, dados do medicamento e do notificador.

Esta é a informação mínima (!!!) que a ficha deve conter:

1. Dados do paciente: peso, idade, sexo e breve histórico clínico (quando pertinente); em alguns países, especifica-se a etnia do paciente.
2. Descrição do evento adverso: natureza, localização e intensidade, data de início dos sinais e sintomas, evolução e desfecho.
3. Dados do medicamento suspeito: nome genérico ou comercial, dose, via de administração, data de início e término do tratamento, indicação de uso, data de vencimento, número de lote e fabricante.
4. Dados relativos à doença do paciente: estado de saúde antes da administração do medicamento, comorbidades e antecedentes familiares relevantes.
5. Medicamentos concomitantes. Todos os demais medicamentos utilizados pelo paciente (inclusive os automedicados): nomes, doses, via de administração e datas de início e término do uso.
6. Dados do profissional que está efetuando a notificação. O nome e o endereço do notificador devem ser considerados confidenciais, e só podem ser utilizados para verificar ou completar os dados ou para fazer o seguimento do caso.

---

É desejável e conveniente (!! ) obter os seguintes dados:

7. Fatores de risco (por exemplo, alteração da função renal, exposição anterior ao medicamento suspeito, alergias conhecidas, uso de drogas “sociais”).
8. Documentação sobre o diagnóstico do evento, inclusive os procedimentos utilizados no diagnóstico.
9. Evolução clínica do paciente e desfecho (hospitalização ou óbito). O desfecho do caso pode não estar disponível no momento de envio da notificação. Nestes casos, será feito o seguimento da notificação.
10. Exames laboratoriais (inclusive níveis sanguíneos) correspondentes ao início do tratamento, ao período de uso do medicamento e às terapias subsequentes.
11. Informação sobre a resposta à suspensão do medicamento e reexposição ao mesmo.
12. Qualquer outra informação pertinente (por exemplo: outros detalhes relacionados com o evento ou informação sobre benefícios recebidos pelo paciente, caso sejam importantes para a avaliação do evento).

No que diz respeito às notificações sobre erros de medicação, uma notificação correta também deve incluir uma descrição completa das seguintes informações (!! ), quando disponíveis:

13. Produtos envolvidos: marca comercial e nome do fabricante, dose, via de administração, tipo e tamanho da embalagem.
14. Sequência de eventos que conduziram ao erro.
15. Ambiente de trabalho no qual ocorreu o erro.
16. Caracterização do pessoal envolvido no erro, tipo de erro, e fatores que podem ter contribuído.

Não existe formulário único para os sistemas de notificação espontânea (a OMS considerou que não seria uma estratégia eficaz); portanto, só foram estabelecidas diretrizes com os dados mínimos necessários para a confecção dos formulários, como descrito nos parágrafos anteriores. Os princípios devem poder ser aplicados em qualquer idioma (13).

Muitas autoridades reguladoras creem que é importante incluir um campo de narrativa para transmitir melhor o significado das observações, pois isso permite capturar a riqueza do contexto e a linha sequencial do ocorrido e avaliar as condições sob as quais o erro ou o efeito adverso deve ser explorado e entendido. Inclusive, alguns creem que somente as notificações narrativas são capazes de fornecer informação realmente significativa a respeito dos efeitos que causaram o evento (9). Os sistemas que incluem relatos abertos requerem recursos adicionais para análise e interpretação dos dados, ao contrário dos sistemas com formato padronizado, campos fixos e escolhas predefinidas, cujos dados são lidos, colocados no sistema rapidamente e classificados facilmente, possibilitando economia no custo global de análise.

Outra consideração é o efeito da notificação sobre o notificador. Proporcionar-lhe a oportunidade de relatar o caso indica que suas observações são valiosas. Quando o notificador tem a confiança de que receberá uma resposta bem pensada e não punitiva, ele ou ela aumenta seu estado de alerta sobre a segurança do paciente e fortalece sua responsabilidade de notificar quaisquer eventos.

Um sistema nacional de farmacovigilância pode incluir um tipo de notificação obrigatória, que será aplicada aos medicamentos sujeitos a vigilância intensiva. Esta categoria inclui os medicamentos úteis para o tratamento de certas doenças, mas que, por suas características, podem produzir efeitos indesejáveis graves. A notificação, portanto, não é efetuada somente para os efeitos adversos dos medicamentos na população geral, mas também para efeitos que ocorram em grupos especiais, tais como idosos, crianças, mulheres grávidas, e pessoas com certas doenças.

Para estudos de farmacovigilância ativa, os formulários e questionários são projetados especialmente no momento de definir os objetivos do estudo e o tamanho da amostra do mesmo. Nesses casos, os documentos incluem outros dados pertinentes:

- Número de identificação do paciente no estudo.
- Bairro, distrito e cidade onde vive.
- Contatos.

---

Os detalhes a ser registrados dependerão do estudo, como no caso do Programa de Farmacovigilância de Antirretrovirais nos países com poucos recursos (os questionários utilizados podem ser consultados na bibliografia) (9).

A notificação deve ser fácil e o mais econômica possível. Formulários especiais podem ser distribuídos aos profissionais de regiões selecionadas (por exemplo, quatro distribuições ao ano). Pode ser conveniente incluir envelopes nos formulários nacionais, nos boletins de medicamentos ou nas revistas profissionais ou apresentar as fichas de notificação em forma de carta-resposta. Outros métodos ágeis para notificação são o telefone, o fax e o correio eletrônico ou os formulários via Internet, quando há acesso à mesma.

#### 4.3.2. OUTROS DOCUMENTOS

Além dos formulários amarelos, existem outros documentos necessários para o bom funcionamento de um centro de farmacovigilância, como os manuais de qualidade, as diretrizes dos procedimentos operacionais de trabalho e os arquivos ou registros.

Para garantir boas práticas de farmacovigilância, é indispensável que os documentos tenham as seguintes características (14):

- Devem ter sido projetados, elaborados, revisados e distribuídos de acordo com sua funcionalidade.
- Devem ter sido aprovados, assinados e datados por pessoal idôneo e autorizado.
- Devem ser redigidos sem ambiguidades; seu título, natureza e objetivo devem ser claros; o texto deve ser disposto de forma ordenada e facilmente comprovável.
- Os documentos reproduzidos devem ser claros e legíveis, e deve-se evitar a introdução de erros ou distorções em materiais tomados de fontes originais.
- Todos os registros documentais devem ser revisados periodicamente e mantidos devidamente atualizados. Ao se modificar um documento, precauções devem ser tomadas para evitar que informações descartadas de versões antigas de um documento apareçam na versão substituta do mesmo.
- Os documentos não devem ser manuscritos; no entanto, quando a entrada de dados (registros) for necessária, estes podem ser escritos à mão, contanto que com letra clara e legível e a tinta indelével. Deve-se deixar espaço suficiente para a anotação de outros dados.
- Qualquer modificação realizada em um dado escrito em um documento deve ser assinada e datada; a modificação não deve impedir a leitura do dado original. Caso necessário, a causa da modificação será indicada.
- Os documentos relacionados com uma mesma notificação de suspeita de reação adversa devem ser mantidos no mesmo arquivo. Se não for possível, devem acompanhar uma clara referência à sua localização, de maneira a permitir o seguimento das atividades relacionadas à sua notificação, documentação ou avaliação.
- Deve existir um livro de registro no qual figure o número de referência da notificação, as datas de notificação e entrada de dados, os dados de origem da notificação, e uma breve superficial da reação adversa e dos medicamentos envolvidos. Este livro deverá conter também: um algoritmo de imputabilidade de reação adversa, comunicações com o notificador e outras observações. Este livro pode ser gerado a partir de um banco de dados computadorizado.
- Os dados podem ser registrados por sistemas de processamento eletrônico, por meios fotográficos ou por outros procedimentos confiáveis. Porém, deve-se manter uma rotina detalhada dos procedimentos relativos ao sistema utilizado, e também é preciso comprovar a exatidão das entradas de dados. Se a documentação for gerenciada por métodos eletrônicos de processamento de dados, os dados só poderão ser introduzidos ou modificados no computador por pessoas autorizadas, e será necessário manter um registro de quaisquer mudanças e supressões. O acesso deve ser restringido por meio do uso de senhas ou outros meios de segurança, e os resultados da introdução de dados básicos devem ser passíveis de comprovação independente.
- A confidencialidade dos dados relativos ao paciente e ao notificador deve ser preservada mediante uso de códigos. Os arquivos de notificações armazenados eletronicamente devem estar protegidos com cópias de segurança, de maneira a permitir fácil acesso aos dados durante todo o período de armazenamento previsto.

---

As atividades de recebimento, seguimento, avaliação e transmissão de uma notificação de suspeita de reação adversa devem ficar registradas adequadamente para que, em qualquer momento, se possa fazer uma verificação de dados e critérios relativos a tais processos. A confidencialidade dos dados identificadores do paciente e do notificador também deverá ser mantida nestes registros.

#### 4.3.2.1. Manuais

- Manual de qualidade: descreve os objetivos, meios e procedimentos para a garantia de qualidade. É um documento importante, que permite que o pessoal tanto interno quanto externo adquira conhecimento sobre o sistema de garantia de qualidade existente.
- Manual de procedimentos: compila, de forma organizada e lógica, os procedimentos-padrão de trabalho que são utilizados no centro e descreve a inter-relação existente entre eles, para dar uma ideia abrangente do sistema de garantia de qualidade.

#### 4.3.2.2. Procedimentos

É necessário dispor de uma descrição por escrito das atividades relacionadas com a notificação de uma suspeita de reação adversa. Para decidir se determinado processo foi ou não bem realizado, é preciso poder cotejá-lo com uma norma preestabelecida.

Os procedimentos operacionais padrão—também conhecidos como SOP, do inglês *Standard Operating Procedures*—constituem parte muito importante da documentação de um sistema de garantia da qualidade. São definidos como instruções escritas e detalhadas para conseguir uniformidade na realização de uma atividade específica, e formam a base para as auditorias internas ou externas.

Deve-se dispor de procedimentos por escrito, além de normas para a entrada de dados (!!!), para orientar as seguintes atividades:

- Coleta e transmissão de informação.
  - Recepção das notificações.
  - Validação da informação.
  - Documentação da reação adversa.
  - Obtenção de informação complementar.
  - Divulgação das notificações.
- Atividades de caráter administrativo.
  - Entrada de dados no banco de dados.
  - Armazenamento da documentação.
  - Proteção dos registros informáticos.
  - Modificação de dados.
- Avaliação de notificações e elaboração de relatórios.
  - Aceitação e recusa de notificações.
  - Elaboração da informação de retorno (retroalimentação).
  - Avaliação e codificação de notificações.
  - Elaboração de relatórios.
  - Prevenção de duplicações.
  - Detecção e gestão de sinais ou alertas.

Todos os procedimentos operacionais de trabalho devem conter, no mínimo, os seguintes dados (!!!):

- Nome e código do procedimento.
- Data de sua redação definitiva.
- Nome e assinatura da pessoa que o elaborou.

- 
- Nome e assinatura do responsável por sua aprovação.
  - Nome e assinatura do responsável pela garantia da qualidade.
  - Nome dos procedimentos operacionais de trabalho relacionados.
  - Circulação de exemplares: é preciso definir quais pessoas, departamentos ou seções devem receber cópia do documento.

#### 4.3.2.3. Documentação adicional

A documentação adicional é aquela que complementa a informação contida no formulário usado para coletar a suspeita de reação adversa. Pode consistir em relatórios de conversas telefônicas com o notificador, documentos de apoio (em papel ou mídia eletrônica), cópias de laudos médicos, cópias de exames complementares, correspondência relacionada com a notificação, relatório de avaliação, relatório de codificação, relatório de especialista, etc. Esta documentação deve ser mantida junto à notificação original, no mesmo arquivo e durante todo o tempo que este seja conservado.

### 4.4. SISTEMAS DE INFORMÁTICA

Quando forem utilizados sistemas de informática, os mesmos deverão ser validados (!!!). Devem-se utilizar procedimentos que incluam as seguintes operações:

- Funcionamento geral.
- Manutenção.
- Segurança.
- Controle de acesso e cópias de segurança.

Cópias de segurança de todas as informações devem ser feitas regularmente (!!!). Os registros serão conservados por pelo menos cinco anos, ou de acordo com a legislação de cada país. Além disso, deve haver uma lista das pessoas autorizadas a introduzir e modificar os dados; o acesso à documentação será restrito a estas pessoas, e todo acesso deverá ficar registrado (!!!).

Toda modificação aos dados originais durante o processamento deve possibilitar o acesso aos dados anteriores e aos comentários correspondentes e garantir a rastreabilidade destes. O motivo da mudança será indicado e permanecerá registrado (!!!).

Devem ser realizados controles periódicos da qualidade dos dados para detectar erros sistemáticos de codificação e processamento dos dados (!!).

Os responsáveis pelo centro decidirão quais programas de computador serão utilizados (o UMC pode fornecer informação e assistência a respeito). O banco de dados deve possuir os campos necessários para a avaliação das análises de casos e para o seguimento. O uso de programas de computador (softwares) improvisados para processamento das notificações de reações adversas pode não ser custo-efetivo. Existem programas comerciais comprovadamente eficazes para este fim, os quais podem ser adaptados segundo as necessidades locais e ao idioma do usuário.

### 4.5. GESTÃO DAS NOTIFICAÇÕES

Para administrar toda a informação de um centro, é importante dispor de recursos humanos e ferramentas tecnológicas (!!!) que permitam fornecer retorno (*feedback*) contínuo, oportuno e útil aos notificadores, para incentivar as atividades de notificação e também para servirem de apoio em processos de análise e pesquisas.

A gestão das notificações requer que, ao receber os formulários amarelos ou formulários utilizados para a notificação local, o centro nacional de farmacovigilância realize as seguintes atividades:

- Avaliar todas as notificações realizadas por profissionais de saúde. Quando a notificação provier de um profissional de saúde que não seja médico, convém obter informação complementar do prescritor ou médico responsável pelo paciente. Quando a notificação procede de um paciente ou outra pessoa que tenha consumido o medicamento, é importante contatar o profissional de saúde que o/a atendeu, se houver, para obter maiores e mais precisas informações.

- 
- Verificar que a notificação contenha a informação mínima para ser considerada válida: um notificador identificável (nome, endereço e profissão); um paciente identificável (nome ou histórico clínico, sexo, idade, data de nascimento), o(s) medicamento(s) suspeito(s) identificado(s) e a reação ou reações adversas. Além disso, é importante determinar a data de surgimento da reação adversa.
  - Empreender o máximo de esforço para obter a informação completa e necessária segundo as características do evento adverso. Esta informação básica permite gerar sinais ou alertas, mas é insuficiente para sua avaliação. Se a notificação inicial não tiver sido realizada por escrito, deverá ser validada.
  - Realizar acompanhamento das notificações incompletas, sobretudo quando se referirem a eventos adversos graves ou inesperados, a fim de obter informação complementar do notificador inicial ou a partir de outros documentos-fonte disponíveis, como relatório de alta hospitalar, resultados de exames laboratoriais, laudo de especialista, receitas etc.
  - Estabelecer procedimentos para estimular a notificação entre os profissionais de saúde, sobretudo no tocante à notificação de reações adversas inesperadas ou graves e as que envolvam medicamentos de comercialização recente.

Nas primeiras fases de funcionamento do centro, as notificações de casos podem ser processadas manualmente; quando as notificações aumentarem, convirá utilizar um sistema informatizado que permita realizar o processamento e o seguimento correspondente por medicamento suspeito e reação adversa.

Qualquer que seja o sistema informatizado escolhido, este deve incluir uma lista hierarquizada de medicamentos que permita classificá-los pelo princípio ativo, pelo nome comercial e pela categoria terapêutica. De forma análoga, há de se empregar uma terminologia hierárquica de reações adversas. Isto é necessário para permitir o registro específico com informações detalhadas sobre o caso, e também para compilar a informação por níveis superiores (12). A codificação preconizada se encontra na seção 4.5.3., Codificação e registro de dados.

#### 4.5.1. FORMAS DE ENVIO DE NOTIFICAÇÕES

A forma de enviar as notificações (correio eletrônico, fax, Internet, correio, telefone) varia conforme a infraestrutura local e tecnológica:

- Correio, fax e telefone são os meios de comunicação mais usados, pois costumam ser os mais disponíveis (!!!).
- Para as notificações recebidas por correio eletrônico ou Internet, também se deve usar um procedimento sistemático, de utilização rápida e fácil na medida do possível, embora a infraestrutura técnica necessária para tal possa ser cara (!!).

#### 4.5.2. COMO MELHORAR A NOTIFICAÇÃO

Devem ser estabelecidos procedimentos para promover a notificação entre os profissionais de saúde (!!!), tais como:

- Facilitar o acesso aos formulários amarelos (ou fichas), em forma de carta-resposta, e a outros meios de notificação, como o correio eletrônico ou uma página específica na Internet.
- Acusar recebimento de todas as notificações de suspeita de reação adversa, mediante carta pessoal ou telefonema de agradecimento ao notificador.
- Proporcionar *feedback* aos notificadores em forma de artigos em revistas, boletins de reações adversas ou folhetos informativos.
- Estimular a participação do pessoal dos centros em reuniões científicas ou cursos de graduação e pós-graduação.
- Colaborar com comitês locais de farmacovigilância ou de medicamentos e com associações profissionais.
- Integrar a farmacovigilância no desenvolvimento da farmácia clínica e da farmacologia clínica<sup>3</sup> no país.

---

<sup>3</sup> NR: ou atenção farmacêutica.

---

### 4.5.3. CODIFICAÇÃO E REGISTRO DE DADOS

A codificação e o registro dos dados pelo centro devem ser definidos de forma efetiva e funcional.

- O sistema de farmacovigilância deve utilizar as categorias de codificação e terminologia (!!!) adotadas em fóruns internacionais de caráter regulador (como as conferências internacionais de harmonização).
- A codificação deve ser realizada conforme estabelecido no manual correspondente.
- O centro nacional ou coordenador deve controlar periodicamente a qualidade dos dados para detectar possíveis erros sistemáticos de entrada e codificação (!!!).
- A gestão dos dados deve permitir a proteção da identidade das pessoas (!!!), tanto do notificador como do paciente, conforme definido na seção 4.3.1, Características das notificações.
- Deve-se garantir a integridade, a exatidão, a confiabilidade, a consistência e a confidencialidade de toda a informação (!!!).
- Deve-se registrar a data de recepção e atribuir um número de identificação a todas as notificações (!!!).

Deve-se utilizar a terminologia internacionalmente aceita para os medicamentos e reações adversas:

- Os nomes dos medicamentos devem ser registrados de maneira sistemática, utilizando, por exemplo, o *Dicionário de medicamentos* da OMS (*WHO Drug Dictionary*), que é baseado na Denominação Comum Internacional das substâncias farmacêuticas (DCI ou INN, do inglês *International Nonproprietary Names*) e na classificação Anatômica, Terapêutica e Química (ATC, do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical*) da OMS.
- Para a codificação de reações adversas, deve-se utilizar a terminologia de reações adversas da OMS (OMS-ART<sup>4</sup>) ou a do MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), também aceita internacionalmente, para facilitar as comparações internacionais dos resultados sua divulgação aos demais países.

Deve-se tomar muito cuidado para cumprir com os requerimentos de compatibilidade estabelecidos pelo Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS. Como já foi mencionado, o UMC fornece instruções detalhadas sobre como organizar os dados informatizados de todas as notificações para seu envio ao banco de dados da OMS. Recentemente, o MedDRA foi implementado no Vigibase (banco de dados do UMC). Este é um passo muito importante para detectar sinais (15) e ajudar o intercâmbio, a educação, o treinamento, a pesquisa e a avaliação das reações adversas.

### 4.5.4. REVISÃO DO BANCO DE DADOS

Um banco de dados de notificações de suspeitas de reações adversas aos medicamentos é uma fonte de informação importante para detectar sinais referentes à segurança, pois tais notificações podem levar à necessidade de realizar estudos para confirmá-las, caracterizá-las, quantificá-las avaliá-las. Para tal, é preciso que os bancos de dados—tanto locais como de cada instituição—estejam conectados aos bancos de dados que compilam a informação regional e mundial para a consecução dos objetivos da farmacovigilância descritos na seção 4.5.3.

Devem-se adotar as medidas pertinentes para evitar a duplicação de notificações no banco de dados. Antes da inserção dos dados no banco, quaisquer casos duplicados identificados deverão ser combinados em um só caso de acordo com as diretrizes E2B(M) da Conferência Internacional de Harmonização (CIH).

As medidas necessárias para garantir a segurança e a confidencialidade da informação contida nas notificações também serão adotadas (!!!) independentemente da forma em que o registro foi efetuado (papel, eletrônico, etc.) ou o processamento dos dados de farmacovigilância ocorreu.

A avaliação será feita da seguinte maneira:

- Ao carregar o banco de dados, é muito importante verificar que todos os campos da mesma tenham sido preenchidos segundo as instruções do banco de dados (!!!).
- A gravidade do quadro clínico do paciente será registrada como o principal evento adverso (!!!).

---

<sup>4</sup> NR: do inglês WHO-ART.

- Definição da causalidade: as definições de causalidade da OMS e os algoritmos de Naranjo e da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) (Anexo III) serão utilizados como método comum de avaliação da relação de causalidade entre as suspeitas de reação adversa a medicamentos e os tratamentos farmacológicos.
- Revisão: o centro designado revisará os dados procedentes de outros centros periféricos, homogeneizando a informação, a qual será enviada ao centro nacional duas vezes ao mês, nos dias 15 e 30. No dia 20 de dezembro será feito um único envio.
- O banco de dados nacional poderá ser utilizado—respeitando sempre o princípio de confidencialidade dos dados (!!)—para relatórios periódicos, pesquisas sobre reações adversas a medicamentos, ensino, retroalimentação do sistema, consultas de informação, trabalhos de conclusão de curso e teses e dissertações de especialização, mestrado e doutorado em qualquer disciplina.

#### 4.5.5. AVALIAÇÃO DE NOTIFICAÇÕES

Para que as notificações possam influir na segurança, é preciso que sejam analisadas por especialistas e que as lições aprendidas sejam difundidas. A coleta dos dados por si só contribui pouco para melhorar a segurança dos pacientes. A análise de especialistas e a supervisão dos dados são necessárias para determinar as tendências do seguimento. *O sistema de resposta é mais importante que o sistema de notificação* (9).

Na avaliação das notificações de casos, podem-se distinguir os seguintes aspectos:

- *Qualidade da informação*: plenitude e integridade dos dados, qualidade do diagnóstico, seguimento. Os elementos básicos da notificação individual foram enumerados nas seções 4.3.1, Características das notificações, e 4.5, Gestão das notificações.
- *Codificação*: como já mencionado, os nomes dos medicamentos devem ser registrados de maneira sistemática, segundo o *Dicionário de Medicamentos da OMS* ou por meio do sistema de classificação ATC da OMS. Para codificação das reações adversas, deve-se utilizar a WHO–ART ou o MedDRA (vide seção 4.5.3, Codificação e registro de dados).
- *Importância*: no que diz respeito à detecção de novas reações, à regulamentação de medicamentos ou ao valor educacional ou científico. Especificamente, as seguintes perguntas devem ser respondidas:
  - *Medicamento novo?* Os medicamentos que estão há menos de cinco anos no mercado costumam ser considerados “medicamentos novos”.
  - *Reação desconhecida?* Por exemplo, se a reação não consta da bula oficial do produto. Também é importante saber se a reação se encontra descrita na literatura, por exemplo, em um formulário nacional de referência, no *Martindale: the complete drug reference*, no *Meyler’s side effects of drugs*, ou verificar junto ao UMC se existem antecedentes em outros países.
  - *Reação grave?* Gravidade é a magnitude do efeito provocado por uma reação adversa em uma pessoa. Pode ser classificada qualitativamente em leve, moderada ou grave<sup>5</sup>, dependendo de a reação ter ou não afetado—e, caso tenha afetado, em que medida—as atividades cotidianas do paciente.
- *Identificação de notificações duplicadas*. Certas características de um caso (sexo, idade, data de nascimento, datas de exposição ao medicamento, entre outras) servem para identificar notificações duplicadas.
- *Avaliação da causalidade ou imputação*. Diferentes procedimentos foram desenvolvidos para determinar a estrutura da probabilidade de uma relação causal entre a exposição a um medicamento e os efeitos adversos, como, por exemplo, a do Programa Internacional de Farmacovigilância da OMS (vide Glossário). Estes procedimentos são baseados principalmente nos seguintes aspectos: a *relação temporal* entre a administração do medicamento e o evento, a *plausibilidade médica ou farmacológica* da reação (com base nos sinais e sintomas, exames laboratoriais, achados patológicos, mecanismo de ação), e na *probabilidade ou exclusão* de outras causas.

<sup>5</sup> NR: Diversas autoridades reguladoras utilizam a classificação de gravidade para desfecho ao paciente como “grave” ou “não-grave”, para o setor regulado, especialmente para os detentores de registro de medicamentos.

---

Para realizar uma avaliação completa das notificações, convém responder as seguintes perguntas:

- Existe uma explicação alternativa para a reação observada?
- Foram administrados outros medicamentos não citados no formulário de notificação?
- Há certeza de que o paciente tomou o medicamento conforme indicado?
- O paciente já havia tomado este medicamento ou um análogo dele alguma vez?
- Quantos casos desta nova reação foram notificados ao centro regional, nacional ou ao UMC?

Nem todos os formulários contêm esta informação; pode-se tentar ampliá-la contatando o notificador por telefone ou correio eletrônico. Em geral, os dados que costumam ser pedidos se referem a possíveis doenças subjacentes, a outros medicamentos tomados pelo paciente que podem não ter sido mencionados na notificação original, efeitos do mesmo medicamento ou de outros similares em ocasiões anteriores, ou outras informações pertinentes (como dose, via de administração, duração do tratamento, idade). Quase sempre é pedida informação adicional quando as notificações descrevem eventos graves ou reações adversas previamente desconhecidas, ou quando se referem a medicamentos recém-introduzidos à clínica.

#### 4.5.5.1. Sequência cronológica

O tempo transcorrido entre o início do tratamento e o surgimento das primeiras manifestações da reação adversa pode ser determinado da seguinte maneira:

- Administração prévia do medicamento e surgimento do episódio descrito, sempre e quando a sequência cronológica for compatível com o mecanismo de ação do medicamento e o processo fisiopatológico da reação adversa.
- Administração do medicamento antes do surgimento do episódio descrito, mas não totalmente coerente com a farmacologia do princípio ativo ou com o processo fisiopatológico da reação; por exemplo: agranulocitose que aparece três meses depois da suspensão do medicamento.
- Não há informação suficiente para determinar a sequência cronológica.
- Segundo os dados da notificação, não há uma sequência temporal razoável entre a administração do medicamento e o surgimento da reação adversa, ou então a sequência é incompatível com o mecanismo de ação ou com o processo fisiopatológico (por exemplo, uma neoplasia que surge poucos dias depois do início do tratamento).

#### 4.5.5.2. Relação de causalidade

Para a avaliação da relação causa-efeito (causalidade e imputabilidade), aplica-se o algoritmo de Naranjo e cols. (Anexo III). O algoritmo de Naranjo consiste em uma escala de probabilidade que inclui a sequência cronológica entre a administração do medicamento suspeito e o surgimento do quadro clínico, a plausibilidade da relação de causalidade (levando em consideração a descrição prévia da reação na literatura médica ou as propriedades farmacológicas conhecidas do medicamento), o desfecho da reação após a retirada do medicamento, o reaparecimento do quadro clínico descrito com a readministração do medicamento suspeito ou após reexposição ao mesmo, e a possível existência de causas alternativas. Também pode incluir informação adicional baseada em exames complementares realizados para descartar outras etiologias não farmacológicas. Tem as vantagens de ser internacionalmente aceito e fácil de aplicar. O Anexo III inclui o algoritmo de Naranjo e também o algoritmo da FDA.

Segundo o algoritmo de Naranjo, as suspeitas de reações adversas seriam classificadas nas quatro categorias seguintes: 1) reação adversa comprovada ou definida, 2) provável, 3) possível e 4) duvidosa.

É razoável postular que, em alguns casos, o quadro apresentado não será devido ao medicamento implicado, ainda que exista uma relação temporal e não haja causa alternativa; deste modo, poder-se-ia criar mais uma categoria de causalidade, a causalidade “condicional”.

**1. Comprovada, definida ou definitiva** (em inglês, *certain*): um evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado pela doença de base nem pelo efeito de outros medicamentos ou substâncias. A resposta à suspensão do medicamento (retirada; às vezes *dechallenge*, do inglês) deve ser

---

cl clinicamente plausível. O evento deve ser definitivo do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico; se necessário, pode-se lançar mão de um teste de reexposição ao medicamento (em inglês, *rechallenge*) para obter resultados conclusivos.

**2. Provável** (em inglês, *likely*): um evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração do medicamento, que dificilmente seria atribuível à doença intercorrente ou a outros medicamentos ou substâncias, e que apresenta resposta clinicamente razoável à suspensão do medicamento (*dechallenge*). Não é preciso ter informação sobre reexposição (*rechallenge*) para aplicar esta definição.

**3. Possível** (em inglês, *possible*): um evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração do medicamento, mas que também pode ser explicado pela doença de base ou pelo efeito de outros medicamentos ou substâncias. A informação a respeito da suspensão do medicamento pode faltar ou não estar clara.

**4. Duvidosa ou improvável** (em inglês, *unlikely*): um evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal improvável em relação à administração do medicamento, e que pode ser explicado de modo mais plausível pela doença de base ou pelo efeito de outros medicamentos ou substâncias.

A OMS contempla uma quinta categoria:

**5. Condicional** (em inglês, *conditional*): a sequência temporal é razoável e a reação não seria explicada pelo estado clínico subjacente do paciente, mas o quadro apresentado não é conhecido como efeito indesejável do medicamento utilizado.

#### *Efeito da retirada do medicamento suspeito*

1. O efeito indesejável melhora com a retirada do medicamento, independentemente do tratamento instituído (exceto, claro, quando houve uma única administração). O período de recuperação é compatível com a farmacologia do medicamento e com o processo fisiopatológico da reação.
2. A reação não melhora com a suspensão do medicamento (excetuando-se, claro, as reações que levaram ao óbito).
3. O medicamento suspeito não foi suspenso, e o quadro também não melhora.
4. O medicamento suspeito não foi suspenso, mas o quadro melhora. Os casos de surgimento de tolerância não devem constar deste grupo.
5. A notificação não contém informação sobre a suspensão do medicamento.
6. O desfecho da reação é o óbito ou o efeito indesejado é de natureza irreversível. É importante incluir as malformações congênitas relacionadas com a administração de medicamentos durante a gravidez.
7. Apesar de o medicamento não ser suspenso, o quadro melhora graças ao desenvolvimento de tolerância.

#### *Efeito da readministração do medicamento suspeito*

A readministração do medicamento, seja acidental ou induzida sob condições controladas, é uma prova de grande valor diagnóstico, embora muitas vezes haja objeções éticas ao segundo caso (readministração provocada). A reexposição pode ser:

1. Positiva: a reação aparece novamente ante readministração do medicamento suspeito.
2. Negativa: a reação adversa não reaparece.
3. Não houve reexposição, ou a readministração do medicamento não foi informada.
4. O efeito indesejável teve consequências irreversíveis (óbito, malformações congênitas ou sequelas permanentes).

#### *Existência de uma causa alternativa*

As causas alternativas também são avaliadas. A avaliação pode ser:

1. A explicação alternativa possui mais peso etiológico que a relação causal com o medicamento.

2. Há uma possível explicação alternativa, mas esta tem menos peso que a possível reação adversa ao medicamento.
3. Não há informação suficiente na notificação recebida para permitir avaliação da explicação alternativa.
4. Não se dispõem de dados suficientes para descartar uma explicação alternativa.

Esta avaliação permite resumir toda a informação necessária para avaliar a relação de causalidade entre o medicamento e a reação adversa.

## 4.6. FARMACOVIGILÂNCIA EM ESTUDOS CLÍNICOS

Os itens 6.16 e 6.17 das *Boas práticas clínicas: documento das Américas*, da OPAS, estabelecem as normas de informação de segurança e notificação de reações adversas a medicamentos.

Quem atua como patrocinador do ensaio é responsável pela avaliação contínua da segurança dos produtos investigados, e deve notificar imediatamente as instituições e pesquisadores interessados e as autoridades reguladoras sobre quaisquer achados que poderiam afetar de maneira adversa a segurança dos sujeitos do estudo, seja por influírem na realização do estudo ou por alterarem a aprovação ou opinião favorável do comitê de ética em pesquisa para continuar o estudo.

O patrocinador deve notificar imediatamente às instituições e pesquisadores interessados, aos comitês de ética relevantes (conforme pertinente), e às autoridades reguladoras todas as reações adversas a medicamentos que sejam graves e inesperadas, junto com todas as atualizações e relatórios periódicos de segurança. Estas notificações imediatas deverão cumprir os requisitos regulatórios aplicáveis.

É desejável que a regulamentação local estabeleça de forma detalhada os prazos de notificação tanto para eventos adversos esperados como para eventos graves e inesperados. O prazo para notificação deve ser breve; por exemplo, em caso de eventos adversos graves e inesperados, não deve exceder 72 horas.

As notificações provenientes de estudos clínicos devem ser processadas ou identificadas de maneira independente dos eventos atribuíveis a medicamentos já comercializados.

## 5. BOAS PRÁTICAS DE ANÁLISE E GESTÃO DE RISCOS

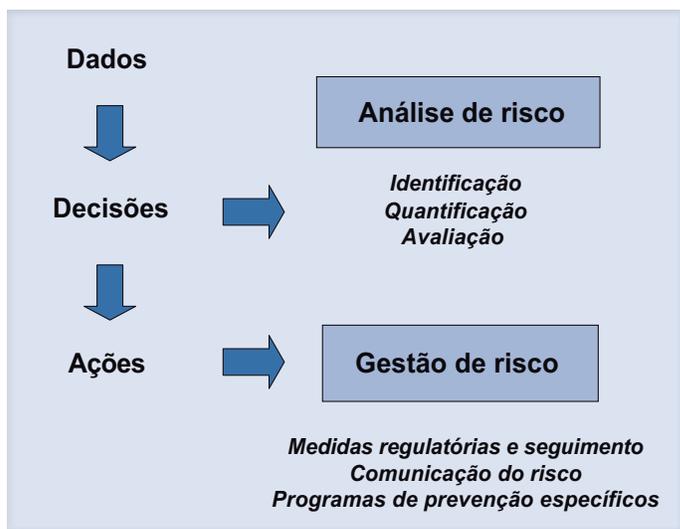
A farmacovigilância enfoca principalmente a identificação de sinais de alerta ou segurança. Também se ocupa de analisar e gerenciar os riscos dos medicamentos depois de seu lançamento no mercado. Desta maneira, podem-se definir duas fases: análise de riscos e gestão de riscos.

A análise identifica, quantifica e avalia os riscos, enquanto que a gestão se ocupa da implementação e seguimento das medidas regulatórias adotadas para a comunicação dos riscos aos profissionais da saúde ou à população em geral, e determina as medidas preventivas. A análise de risco é dirigida pelos dados, e a gestão de risco, pela ação. As decisões tomadas constituem o nexu que faz a ligação entre as duas áreas (figura 1) (16).

Depois da entrada de dados de acordo com as boas práticas, a análise de riscos é realizada em três passos, para, logo a seguir, aplicar-se a gestão de riscos; todo esse processo se resume nas seguintes etapas:

- Identificação de riscos e geração de sinais.
- Quantificação de riscos.
- Avaliação de riscos.

Figura 1. Esquema de gestão e manejo de riscos



Fonte: Francisco J. de Abajo Iglesias, Divisão de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância, Agencia Española para los Medicamentos y Productos de la Salud. Apresentação realizada na XI Conferência Internacional de Autoridades Regulatórias (ICDRA), 16–19 de fevereiro de 2004, Madri (Espanha).

- Gestão de riscos.
- Divulgação.

## 5.1. IDENTIFICAÇÃO DE RISCOS

Baseia-se essencialmente na geração de sinais e na avaliação da causalidade de relatórios de casos e séries de casos individuais.

Um sinal é a informação comunicada sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, quando esta relação for desconhecida ou não estiver bem documentada. Um sinal de segurança ou alerta se refere à preocupação quanto a um excesso de eventos adversos comparado com a frequência de reações que se poderia esperar com o uso de um produto (11). Os sinais geralmente indicam a necessidade de realizar pesquisas que permitam concluir ou descartar que o medicamento causou o evento. Depois que um sinal é identificado, também é preciso avaliar se o mesmo indica um risco de segurança em potencial e se outras ações devem ser adotadas.

Devem-se avaliar os sinais gerados por notificações voluntárias (ou de outras origens), e realizar uma revisão cuidadosa dos eventos informados e uma busca de casos adicionais. Os sinais analisados podem proceder de estudos ou outras fontes de dados pós-registro, ou então de dados pré-clínicos e eventos associados com outros produtos da mesma classe farmacológica. São principalmente detectados por:

- Descrições de pacientes isolados.
- Publicação de casos na literatura biomédica.
- Notificação espontânea ao sistema de farmacovigilância.
- Estudos observacionais populacionais: estudos de coorte ou de caso-controle.
- Estudos experimentais: ensaios clínicos.

É possível que um único caso notificado, se bem documentado, possa servir como um sinal, sobretudo se o caso descrever uma reexposição positiva ou um evento que é extremamente raro na ausência do medicamento usado.

### 5.1.1. ANÁLISE DESCRITIVA DE UMA SÉRIE DE CASOS

Avalia a causalidade de eventos individuais, assim como a possibilidade de que o surgimento de um ou mais casos possa indicar um sinal de segurança preocupante que mereça pesquisa adicional.

Para avaliar a relação causal entre o uso de um medicamento e o surgimento do evento adverso, os seguintes pontos serão levados em consideração (!!!):

- O surgimento do evento adverso no tempo esperado; por exemplo, uma reação alérgica que ocorre dias após o início da terapia, cânceres que surgem anos depois do tratamento.
- A ausência de sintomas que relacionem o evento com a exposição.
- As evidências de resposta positiva à interrupção do tratamento ou à reexposição.
- Que o evento seja compatível com os efeitos farmacológico-toxicológicos estabelecidos do medicamento, ou, no caso de vacinas, com os mecanismos imunológicos estabelecidos da lesão.
- Que o evento seja compatível com os efeitos conhecidos de outros medicamentos da mesma classe.
- A existência de outras evidências corroborantes (estudos pré-clínicos, estudos clínicos ou estudos farmacoepidemiológicos de segurança).
- A ausência de explicações alternativas; por exemplo, a inexistência de medicações concomitantes que poderiam ter contribuído para o surgimento do evento, ou a ausência de doenças preexistentes ou comorbidades.

Como parte da revisão de casos, sugere-se avaliar o conteúdo clínico completo de cada um e também fazer o seguimento com os notificadores. É importante eliminar os registros duplicados. Deve-se prestar especial atenção às características que poderiam sugerir uma relação causal entre o uso do medicamento e os eventos adversos.

---

Também serão levadas em consideração as categorias recomendadas e utilizadas pela OMS para a avaliação da causalidade:

- Definitiva.
- Provável.
- Duvidosa ou improvável.
- Condicional.

Caso uma série de casos seja detectada, é recomendável fazer um resumo descritivo da informação clínica para caracterizar o risco potencial e identificar, dentro do possível, quaisquer fatores de risco em potencial. Uma série de casos normalmente inclui análise de (!!):

- Manifestações clínicas, os resultados dos exames laboratoriais e o curso do evento.
- Características demográficas dos pacientes que sofreram os eventos (por exemplo, idade, sexo, raça).
- Características demográficas dos pacientes que sofreram os eventos (por exemplo, idade, sexo, raça).
- Momento do início da exposição ao produto em relação ao surgimento do evento adverso.
- Doses usadas nos casos, inclusive as doses preconizadas, as maiores doses de uso e a dose tóxica.
- Uso de medicações concomitantes.
- Presença de comorbidades, principalmente quando a causa do evento adverso for desconhecida; também se verificará se as provas de função hepática estão alteradas e se há deterioração da função renal.
- Via de administração (por exemplo, oral ou parenteral) e os lotes usados nos pacientes com os eventos.
- Mudanças na proporção de notificação do evento ao longo de certo período de tempo ou durante o ciclo de vida do produto.

### **5.1.2. USO DA MINERAÇÃO DE DADOS PARA IDENTIFICAR ASSOCIAÇÕES ENTRE MEDICAMENTOS E EVENTOS ADVERSOS**

A mineração de dados ou prospecção de dados (data mining) consiste na extração não trivial da informação contida implicitamente nos dados e previamente desconhecida que possa ser útil para algum processo ou finalidade. Este termo engloba um conjunto de técnicas destinadas a obter conhecimentos processáveis de grandes bancos de dados. Em outras palavras: a mineração de dados prepara, sonda e analisa os dados para extrair a informação oculta neles. Para um especialista, ou para o responsável por um sistema, normalmente os dados em si não são o mais relevante, mas sim a informação que se encerra em suas relações, oscilações e interdependências.

Nos diversos passos da identificação e avaliação de riscos, o exame sistemático das notificações de eventos adversos por meio do uso de mineração de dados pode fornecer informação adicional sobre a existência de eventos adversos notificados em relação a um medicamento (11). Mediante aplicação destas técnicas a grandes bancos de dados—como os sistemas de notificação de efeitos adversos do UMC, o FEDRA (Farmacovigilância Espanhola, Dados de Reações Adversas) o AERS (*Adverse Event Reporting System*) da FDA (17) e o sistema de notificação de reações adversas relacionadas às vacinas (VAERS) (18)—é possível identificar um evento adverso incomum ou inesperado relacionado com certo medicamento e proceder a maiores investigações.

A mineração de dados contribuirá aumentando as estratégias de detecção de sinais existentes, e será particularmente útil para se avaliar padrões, tendências ao longo do tempo e eventos associados a interações medicamentosas (!!). Além disso, pode proporcionar informação adicional sobre a existência de sinais e suas possíveis distribuições de probabilidade, tais como o algoritmo gama de Poisson (19, 20) ou o teorema de Bayes.

A mineração de dados não permite estabelecer funções de causalidade entre um produto e eventos adversos. Sua utilidade se limita a possibilitar a identificação de eventos raros ou inesperados, pois fornece informação oportuna às investigações que estiverem sendo realizadas (!!), as quais podem ter como objetivo de pesquisa:

- Novos eventos adversos não declarados na bula, sobretudo se forem graves.
- Um aumento aparente na gravidade de um evento declarado na bula.
- Um aumento da frequência de eventos adversos graves raros.
- Novas interações entre medicamentos, medicamentos e alimentos, ou medicamentos e suplementos alimentares.

- Grupos populacionais de risco previamente não reconhecidos (por exemplo, riscos atribuíveis a predisposições raciais ou genéticas específicas ou a comorbidades).
- Qualquer confusão real ou potencial acerca do nome, bula, embalagem ou modalidades de uso de um medicamento.
- Preocupações advindas da maneira em que o medicamento é utilizado (por exemplo, relação com eventos adversos, possíveis desvios de qualidade ou deficiências na efetividade terapêutica, indicação de altas doses na bula ou uso por populações nas quais o uso do medicamento é desaconselhado).
- Preocupações advindas da possível adoção de planos de ação inadequados para a minimização de riscos.
- Outras preocupações detectadas pelos sistemas de vigilância estabelecidos.

Os resultados obtidos com estes métodos serão analisados por uma equipe multidisciplinar de especialistas (!!!). Mediante uso dos métodos de mineração de dados, podem-se estabelecer prioridades com pontuações que permitam comparar, para um medicamento específico, a proporção das notificações correspondentes a um evento particular (por exemplo, insuficiência hepática) e a proporção entre o total de notificações observadas para aquele medicamento e o total de notificações correspondentes ao mesmo evento para todos os medicamentos (21).

A pontuação gerada quantifica a desproporção entre os valores observados e esperados para uma combinação definida de medicamento e evento. Define-se um excesso em potencial de eventos adversos como qualquer combinação de medicamento e evento adverso em número que exceda um limiar específico.

Isto também deve ser analisado no contexto epidemiológico, o qual deve contemplar:

- Uma descrição do banco de dados usado.
- Uma descrição das ferramentas de mineração de dados usadas (algoritmo, eventos dos medicamentos e estratificações da análise), com referência apropriada.
- Uma avaliação individual cuidadosa das notificações de casos e outras informações de segurança relevantes relacionada com uma combinação medicamento/evento de interesse, tais como resultados pré-clínicos e farmacoepidemiológicos e outros estudos disponíveis.

Ao estimar a frequência das reações adversas, é comum encontrar o problema das observações incompletas: abandono de tratamento, perdas de seguimento, etc. Embora existam métodos estatísticos para abordar este tipo de observação, estes não costumam ser utilizados no cálculo de frequências de reações adversas; os dados perdidos simplesmente são ignorados, o que provavelmente leva a uma estimativa demasiado otimista da frequência de reações adversas (22).

Outra questão a ser enfrentada é que, exceto quando se trata de reações graves ou fatais, vários eventos adversos podem ocorrer no mesmo paciente. Nesses casos, além de considerar o número de pacientes com reações adversas, é preciso indicar o número de vezes que a reação ocorre.

Estes problemas, e a estimação da probabilidade de surgimento de uma reação adversa que ainda não ocorreu, são discutidos em maiores detalhes em uma publicação da FDA (23).

## 5.2. GERAÇÃO DE SINAIS

É responsabilidade dos técnicos em farmacovigilância avaliar periodicamente a informação contida na base de dados a fim de detectar sinais:

1. Os sinais encontrados devem ser analisados em reuniões do centro coordenador, nas quais também se avaliará a pertinência de propor tais sinais como tema de discussão com a autoridade reguladora (!!!).
2. Quando for determinado que o sinal detectado constitui um problema iminente de saúde pública, a fato deve ser comunicado imediatamente a todos os centros de farmacovigilância (!!!).

Há dois casos exemplares na literatura de como a geração de um sinal ou alerta por notificações espontâneas levou ao recolhimento de medicamentos: ebrotidina e cerivastatina (4, 24).

---

## 5.3. QUANTIFICAÇÃO DOS RISCOS

### 5.3.1. QUANTIFICAÇÃO DA FORÇA DA ASSOCIAÇÃO

Depois da identificação de um possível novo risco associado a um medicamento, o passo seguinte é quantificar a força da associação entre a reação adversa e o medicamento, além de seu efeito em termos de saúde pública (!!!). Embora a notificação espontânea costume oferecer uma aproximação razoável do problema da relação de causalidade entre o medicamento e a reação adversa, não permite quantificar a força desta associação nem estimar a incidência com a qual a reação surge.

A utilização de dados sobre o consumo de medicamentos permitirá realizar uma aproximação do denominador, expressando-o em meses ou anos de tratamento a partir da dose média diária, ou mesmo em número de receitas, e, considerando-se o número de casos, obter uma aproximação e calcular o risco.

### 5.3.2. ESTUDOS PARA QUANTIFICAÇÃO DOS RISCOS

Na maioria dos casos, este segundo passo da análise de riscos só pode ser realizado com rigor mediante estudos epidemiológicos analíticos. Vários delineamentos de estudos de vigilância pós-registro permitem a quantificação de riscos. A finalidade destes estudos é comprovar uma hipótese, isto é, estabelecer uma causalidade entre a presença de reação adversa a um medicamento e o uso do mesmo. Podem ser estudos analíticos observacionais, os quais são classificados em dois grandes tipos dependendo ao critério de seleção dos pacientes: de coorte e de caso-controle (vide descrição no Glossário).

## 5.4. AVALIAÇÃO DOS RISCOS

### 5.4.1. AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO BENEFÍCIO/RISCO

O terceiro passo da análise é julgar se o risco identificado e quantificado é aceitável para a sociedade, e em que condições. Além dos dados sobre o risco do medicamento, devem-se considerar seu benefício potencial e os riscos e benefícios das alternativas terapêuticas (quando houver). Em suma, o objetivo é procurar estabelecer se a relação benefício/risco do medicamento continua sendo favorável.

É difícil quantificar esta relação, entre outras razões, porque benefício e risco não costumam ser expressos nas mesmas unidades; por exemplo, mortes prevenidas pelo tratamento X mortes induzidas por reações adversas. Porém, até mesmo na situação desse exemplo, é muito provável que o número de mortes não reflita plenamente o benefício do medicamento (por exemplo, em termos de qualidade de vida) nem todos seus riscos. Outra dificuldade é que não há uma definição clara do limite que separaria o aceitável do inaceitável, além do que diz respeito às circunstâncias individuais de cada paciente.

A avaliação da relação benefício e risco é um processo que requer dados, aos quais é preciso adicionar um elemento de valor. Para determinar a aceitabilidade social dos riscos associados, é preciso recorrer à assessoria de especialistas individuais ou de comitês de especialistas (14), que sempre levarão em conta:

- A supervisão, aprovação e assessoria em estudos farmacoepidemiológicos.
- A revisão sistemática da literatura científica e de qualquer outra informação sobre reações adversas a medicamentos e sobre os princípios ativos responsáveis pelas notificações.

## 5.5. GESTÃO DOS RISCOS

A gestão do risco é um processo iterativo de avaliação da relação benefício e risco de um medicamento. Consiste no desenvolvimento e aplicação de instrumentos para minimizar o risco e simultaneamente preservar os benefícios. Estes instrumentos possibilitam uma reavaliação contínua da relação risco-benefício e permitem fazer os ajustes correspondentes para a minimização de riscos, com melhora subsequente do equilíbrio risco-benefício. Este processo deverá ser contínuo durante todo o ciclo de vida do produto. De posse dos resultados da avaliação, o responsável pelo produto tomará decisões para diminuir os riscos (14, 23).

O conceito inovador de sistemas de gestão de riscos nas autoridades reguladoras de medicamentos foi introduzido nos Estados Unidos, no Japão e na União Europeia, em consideração das diretrizes de eficácia e qualidade da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para gestão de riscos de qualidade e planejamento em farmacovigilância. Essas diretrizes constituem uma etapa de desenvolvimento de alto nível na garantia

de qualidade, segurança e eficácia dos produtos e processos que deverão ser avaliados para sua inclusão em nosso contexto.

Concluída a fase da análise de risco, as condições necessárias para realizar as ações oportunas de gestão de risco estarão presentes. Do ponto de vista específico da farmacovigilância, as ações relevantes são três:

- Adotar medidas administrativas de redução do risco.
- Comunicar aos profissionais de saúde e aos pacientes a existência do risco, as medidas adotadas e as recomendações relevantes.
- Estabelecer estratégias específicas de prevenção.

As atividades relacionadas com a gestão do risco incluem (!!):

- Elaboração, aprovação e envio de informação, tanto interinstitucional quanto destinada a profissionais e ao público em geral.
- Gestão da resposta às solicitações de informação feitas pelos notificadores e pelo público em geral.
- Comunicação de restrições urgentes a medicamentos por motivos de segurança e modificação das condições de farmacovigilância para sua autorização.
- Avaliação e comunicação imediata à indústria farmacêutica e aos profissionais de saúde sobre mudanças que afetem a relação risco-benefício dos medicamentos.
- Coordenação de processos de capacitação, treinamento e assessoria dos membros da rede de notificação e dos profissionais de saúde.
- Difusão de informação e conhecimentos essenciais sobre os problemas relacionados com medicamentos e o uso adequado dos mesmos à população geral.

### 5.5.1. PLANO DE MINIMIZAÇÃO DE RISCOS

A fim de assegurar a efetividade e a segurança dos medicamentos, os laboratórios farmacêuticos devem tratar de maximizar os benefícios e minimizar os riscos (!!!). Para a maioria dos medicamentos, as medidas de minimização de risco são suficientes. Tais medidas incluem descrição correta dos usos do medicamento, de sua segurança e de sua eficácia na bula, além de atualizações constantes da bula de acordo com as avaliações pós-registro, para incluir novos benefícios, modificações na fórmula e novas indicações, quando houver. No entanto, é importante e aconselhável projetar um plano de minimização dos riscos (23).

Este plano configura um programa estratégico de segurança orientado a atingir metas e objetivos específicos, para reduzir ao mínimo os riscos conhecidos dos medicamentos, preservando seus benefícios. Pode ser considerado também um plano seletivo de ações de segurança, tal como definido pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH E2E: *Pharmacovigilance planning*). O desenvolvimento de um plano de minimização de riscos se aplica igualmente às fases pré-clínica e clínica do medicamento. Só com a informação apropriada a respeito destes estudos, do uso pretendido do medicamento, e da população-alvo é que se pode colocar em prática um plano eficaz.

Para atingir as metas propostas—o que dependerá do tipo, frequência e gravidade do risco específico—recomenda-se que o plano seja desenvolvido com objetivos práticos, específicos e mensuráveis. Atualmente, várias estratégias são utilizadas nos planos de minimização dos riscos. Estas se dividem em três categorias:

- Formação dos profissionais da saúde orientada à comunicação de riscos e à incorporação de diretrizes de segurança, o que requer esquemas organizacionais e treinamentos específicos.
- Sistemas que possibilitem o registro de processos e a adoção de modalidades de uso e prescrição que reduzam o risco: entre outros, são treinamentos com avaliação, obtenção de consentimento dos pacientes, sistemas de coleta de dados nas farmácias.
- Sistemas de acesso que orientem sobre o uso, a prescrição e a dispensação dos medicamentos às populações de destino, promovendo maiores benefícios e minimizando os riscos específicos do uso do

---

medicamento, mediante prescrição exclusiva por especialistas, comercialização limitada a certas farmácias e dispensação a pacientes que tenham sido submetidos a exames laboratoriais.

Na elaboração do plano, a análise deve ser feita caso a caso, de acordo com o medicamento e tendo em conta:

1. A natureza e a relação risco-benefício conhecida. É preciso avaliar:
  - O tipo, magnitude e frequência dos riscos e benefícios.
  - Quais populações apresentam maior risco e quais obteriam o maior benefício.
  - A existência de tratamentos alternativos.
  - A reversibilidade dos eventos adversos observados.
2. A prevenção dos eventos adversos.
3. A probabilidade de benefícios.

Os planos de gestão de risco darão origem a um documento regulatório, que será submetido às autoridades de saúde e acordado com as mesmas, junto com um Relatório Periódico de Segurança, ou RPS<sup>6</sup> (ou PSUR, do inglês *Periodic Safety Updated Record*), ou como relatório independente, conforme os requisitos da autoridade sanitária do país.

Também é importante avaliar a custo-efetividade do plano durante a elaboração do mesmo.

### 5.5.2. MEDIDAS ADMINISTRATIVAS DE REDUÇÃO DO RISCO

A autoridade reguladora nacional e os laboratórios farmacêuticos, como responsáveis pela autorização e comercialização do medicamento, são os encarregados de adotar as medidas necessárias para reduzir o risco que seu uso possa representar. A decisão de adotar uma medida de caráter regulatória deve levar em consideração a aceitabilidade social do risco em função do benefício desejado, embora outros fatores costumem intervir quando a informação disponível é duvidosa ou insuficiente. As medidas podem ser várias, desde divulgação do novo risco até o recolhimento imediato do medicamento. Esta decisão deve ser baseada em evidências, além de experiência, objetividade e transparência.

As medidas administrativas de redução de risco, conhecidas como “medidas sanitárias de segurança”, dependerão do risco detectado, e, conforme o nível de risco, podem ser classificadas em:

1. Risco iminente ou grave para a saúde.
2. Risco aceitável em todas as condições de uso.
3. Risco só aceitável em determinadas condições de uso.
4. Risco inaceitável em todas as condições de uso.

1) Em caso de *risco iminente ou grave para a saúde*, tomar-se-ão as seguintes medidas:

- Retenção de lotes do medicamento ou de todo o produto do mercado.
- Quarentena.
- Encerramento temporário, parcial ou total das atividades ou serviços.
- Fechamento do estabelecimento farmacêutico.

2) Em caso de *risco aceitável em todas as condições de uso*, a manutenção do registro sanitário ou do regime de comercialização será considerada e as seguintes medidas serão adotadas:

- Inclusão de informação no folheto informativo ou na bula (para esclarecer pontos específicos das reações adversas, com recomendações para o tratamento destas).

---

<sup>6</sup> NR: ou ainda Relatório Periódico de Farmacovigilância.

- 
- Inclusão de novas informações para esclarecer a forma adequada de uso e administração do produto, o uso de doses baixas, tratamentos alternativos ou uso concomitante com outro medicamento, com o objetivo de prevenir riscos.
  - Será comunicada a informação necessária sobre esta nova introdução, ou ante a evidência de que as suspeitas eram infundadas ou da ausência de riscos para a saúde pública, e outras medidas serão adotadas para a prevenção dos riscos.
  - Todos os lotes retidos ou em quarentena (ou todo o produto) serão liberados.

3) Em caso de *risco só aceitável em determinadas condições de uso*, considerar-se-á modificação do registro do produto ou alteração no regime de comercialização do mesmo, e tomar-se-ão as seguintes medidas:

- Redução da dose recomendada.
- Restrição das indicações terapêuticas.
- Eliminação de uma ou mais indicações.
- Introdução de novas reações adversas, contraindicações, advertências, precauções ou interações medicamentosas.
- Eliminação de informações.
- Restrição do uso a certos grupos da população.
- Recomendação da realização de acompanhamento clínico ou laboratorial.
- Restrição do nível de dispensação (restrição do medicamento a uso hospitalar; venda somente com receita médica; uso por determinados serviços; medicamentos de controle especial; programas de monitoramento intensivo ou de uso compassivo).
- Restrição do nível de prescrição a determinadas especialidades.
- Restrição de certas apresentações.
- Mudanças na forma farmacêutica.
- Mudanças na embalagem.
- Modificação da apresentação.
- Mudanças na formulação.
- Mudanças na composição.
- Mudanças no armazenamento ou na forma de preparação.

4) Em caso de *risco inaceitável em todas as condições de uso*: Caso o produto: seja nocivo ou não seguro nas condições normais de emprego, não seja terapêuticamente eficaz ou apresente uma relação benefício/risco desfavorável, ou, por qualquer outra causa, represente um risco previsível para a saúde ou para a segurança das pessoas, as medidas sanitárias de segurança a tomar serão:

- Recolhimento de lotes do produto do mercado.
- Recolhimento do produto ou do princípio ativo do mercado. Pode ser imediata ou progressiva, a pedido do detentor do registro ou por ordem judicial. Em todos os casos, esta medida é acompanhada a suspensão ou cancelamento do registro sanitário ou registro sanitário temporário.
- Confisco.
- Destruição do produto.
- Multas.
- Desvio do produto a outros usos, quando adequado.
- Encerramento temporário ou permanente, parcial ou total das atividades ou serviços.
- Fechamento temporário ou permanente, parcial ou total do estabelecimento farmacêutico.

---

## 5.6. COMUNICAÇÃO DE RISCOS

### 5.6.1. RELATÓRIOS PERIÓDICOS DE SEGURANÇA

Os relatórios periódicos de atualização em segurança são os documentos oficiais que apresentam todos os dados de farmacovigilância de um medicamento para determinado período, delimitado por data de registro. Sua finalidade é fazer que os laboratórios farmacêuticos participem da coleta de dados de notificações, avaliem a informação de segurança reunida e a apresentem de maneira padronizada à autoridade reguladora que aprovou o medicamento. Esses relatórios devem representar a experiência nacional e internacional sobre a segurança do medicamento, com o objetivo de:

- Comunicar toda nova informação de interesse sobre segurança procedente de fontes confiáveis.
- Apresentar um resumo do estado da autorização de comercialização em outros países, comunicando qualquer modificação importante relacionada com a segurança.
- Facilitar a oportunidade de reavaliação periódica da segurança, e decidir se a bula da especialidade farmacêutica deve ser modificada.

A população tem direito a ser informada, de maneira rigorosa e completa, sobre os riscos à saúde oferecidos pelas novas tecnologias, e só excepcionalmente, para evitar um mal maior, poderia se justificar a não divulgação ou divulgação parcial das informações pertinentes. Este delineamento ético constitui o modo mais eficaz de administrar as situações de risco. Na farmacovigilância, existe certo consenso em considerar que o procedimento mais apropriado envolve informar os profissionais de saúde como receptores primários da informação, o que lhes permite atuar de maneira eficaz para orientar os pacientes potencialmente afetados. Só depois desta primeira fase é que a notícia do risco deveria ser divulgada diretamente à população, seja através dos meios de comunicação ou mediante outros procedimentos.

A elaboração e apresentação de relatórios periódicos e atualizados de segurança é responsabilidade dos detentores do registro sanitário dos medicamentos comercializados no país. Segundo as diretrizes estabelecidas pela ICH E2C, todo novo relatório periódico de segurança atualizado deverá ser feito levando em consideração as especificações descritas para o conteúdo do relatório e a data internacional de registro do medicamento para a periodicidade da notificação, que será semestral durante os primeiros dois anos, anual durante os próximos três anos, e depois a cada cinco anos.

### 5.6.2. PUBLICAÇÃO E INFORMAÇÃO EM FARMACOVIGILÂNCIA

A publicação e divulgação sobre os riscos dos medicamentos não devem ser atrasadas. Uma vez avaliada, essa informação deve ser divulgada ao público pelos meios adequados. As suspeitas de reações adversas devem ser comunicadas sem demora tanto aos profissionais de saúde como aos detentores do registro de comercialização, aos sistemas de vigilância estabelecidos (ou a outras instituições) e à autoridade reguladora de medicamentos.

- Os casos de reações adversas causadas por fármacos ou tecnologias cujo risco à saúde deve ser divulgado serão notificados à autoridade reguladora de medicamentos.
- Antes de informar ao público sobre os riscos de um medicamento, os meios de comunicação devem assegurar-se de que as instituições relevantes e as autoridades de saúde já foram formalmente notificadas a respeito do mesmo. Para tal, antes de tornar público o caso, solicitarão uma comunicação ou autorização autenticada a respeito ao órgão governamental competente.
- Antes da publicação de relatos de caso ou casuísticas, as editoras devem se certificar de que os mesmos foram notificados às instituições relevantes e à autoridade sanitária, pedindo uma carta de comprovação ou acusação de recebimento da mesma.

É importante distinguir duas situações diferentes: quando se trata de um risco conhecido e quando se trata de um risco emergente. O primeiro caso deve fazer parte das rotinas clínicas cotidianas. Como norma, a informação deve ser a mais completa possível, sempre levando em consideração as condições individuais do paciente e os limites que o paciente esteja disposto a aceitar entre os riscos considerados evitáveis e os graves e imprevisíveis que poderiam sobrevir devido ao uso de certo medicamento. A disponibilização de informações complementares por escrito poderá ajudar muito neste trabalho, principalmente quando não há uma bula detalhada do remédio realmente dirigida ao paciente.

---

Nos casos da segunda situação (risco emergente), vem-se discutindo a forma mais adequada de informar os cidadãos a respeito do risco para que tomem as decisões mais acertadas sem criar situações desnecessárias de pânico e alarme social, mas, por enquanto, não há diretrizes comuns, aceitas por todos, que sirvam de guia e evitem as improvisações. Este ainda é um assunto pendente para a maioria das autoridades reguladoras de medicamentos.

As medidas adotadas serão disseminadas por meio dos canais de comunicação apropriados, tais como:

- A informação oficial que acompanha o medicamento (embalagem primária, embalagem secundária, bula, folheto informativo ou monografia e resumo das características do produto).
- Carta de resposta a queixas e reclamações.
- Comunicações de risco dirigidas a profissionais de saúde<sup>7</sup>.
- Resoluções de medidas sanitárias de redução de risco.
- Boletins impressos, enviados por correio eletrônico ou disponibilizados na Internet.
- Artigos científicos.
- Advertências públicas nos meios de comunicação em massa (imprensa escrita, rádio, televisão ou Internet).

### 5.6.3. GESTÃO DE CRISE

Uma crise ocorre quando surgem informações novas sobre a segurança ou eficácia de um produto que podem ter um efeito importante na saúde pública e, portanto, requerem ação imediata. Às vezes, uma crise também pode surgir quando os meios de comunicação divulgam informações que expressem alguma preocupação quanto ao uso de determinado produto.

Quando surge uma crise, a autoridade reguladora deve analisar a informação disponível e, em função desta, tomar as decisões pertinentes, tais como a aplicação de medidas regulatórias apropriadas, a busca ou geração de maiores informações, e a comunicação do risco (quando houver) ou da inexistência do mesmo. Em qualquer caso, deve-se estabelecer uma cooperação estreita entre as partes envolvidas e deve existir a capacidade de se tomar medidas urgentes quando houver provas do risco do produto à saúde pública ou do impacto do produto sobre a mesma (14).

Se uma crise ocorrer, a autoridade reguladora de medicamentos deverá empreender certas ações a fim de canalizar a informação adequadamente:

- Pôr em contato as partes envolvidas.
- Dentro do possível, harmonizar os atores envolvidos para obter uma opinião unificada quanto ao tema e sua aplicação no âmbito local.
- Juntamente com os atores envolvidos, redigir um comunicado único para o público, tanto para os pacientes como para os profissionais da saúde; se não for possível, a autoridade sanitária tornará pública sua posição frente ao problema.

A fim de assegurar o cumprimento dos objetivos acima elencados, os seguintes passos devem ser seguidos (!!!):

1. Confirmar a crise.
2. Se for considerado necessário, iniciar o processo de gestão de crise.
3. Rápida avaliação científica sobre a relação benefício/risco da crise.
4. Definir a estratégia a ser seguida.
5. Tecer recomendações, baseadas nos relatórios disponíveis, sobre as ações a serem empreendidas pelas partes envolvidas.
6. Caso a agência reguladora determine que medidas devam ser tomadas, deve-se monitorar o andamento destas.
7. Desenvolver e seguir um plano de ação.

---

<sup>7</sup> NR: por exemplo, Carta aos Profissionais de Saúde, ou ainda, do inglês o “*Dear Doctor Letter* (DDL)”.

Em qualquer caso, a autoridade reguladora deve estabelecer um mecanismo de comunicação com os meios de comunicação em massa a fim de fornecer-lhes informação oportuna que evite especulações e que ajude a gerenciar a crise a partir da perspectiva da segurança.

## 5.7. PREVENÇÃO DE RISCOS

Estratégias de prevenção devem ser planejadas, já que grande parte dos eventos adversos provém de erros nas práticas de uso de medicamentos e de reações específicas que poderiam ter sido evitadas (!!).

A prevenção de riscos deveria ser realizada de forma sistemática e periódica. Os profissionais de saúde (médicos, cirurgiões-dentistas, farmacêuticos, enfermeiros), os usuários, as companhias farmacêuticas e as autoridades de saúde têm responsabilidade conjunta. A comunicação entre estes agentes cumpre um papel fundamental na prevenção sistemática. Também se podem desenvolver programas de farmacovigilância intensiva ou acompanhamento para determinados medicamentos (por exemplo, como foi feito para a clozapina) ou grupos de risco (por exemplo, grávidas, crianças, idosos). No tocante às reações adversas não evitáveis, o objetivo deve ser detectá-las precocemente—a principal medida de redução da magnitude do dano. O fornecimento de informação, tanto aos profissionais de saúde como aos pacientes, constitui sem dúvida a melhor estratégia. Devem ser estabelecidos mecanismos de integração das atividades de vigilância sanitária no que diz respeito à promoção e a publicidade, em relação à informação sobre reações adversas, advertências e contraindicações.

## 5.8. AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA

A avaliação deve ser parte integrante do sistema de monitoramento. O centro nacional coordenador e revisor avaliará periodicamente o funcionamento do sistema, avaliando se e em que grau:

- As notificações são completadas, em quanto tempo e quão precisamente.
- As respostas têm sido rápidas.
- A gestão dos casos tem sido apropriada.
- As ações para evitar erros têm sido adequadas.

O Quadro 1 elenca as características essenciais para o êxito de um sistema de notificação de eventos adversos.

O ideal é que certos critérios de avaliação do sistema sejam determinados, por exemplo:

- Distribuição das notificações por categoria profissional, especialidade médica ou tipo de paciente.
- Qualidade das notificações: informação completa, precisão da descrição, valor da contribuição para a tomada de decisões.
- Proporção de notificações que descrevem reações graves ou desconhecidas.

Quadro 1. Características de um sistema de notificação bem-sucedido

<i>Não punitivo</i>	Os notificadores não temem sofrer sanções ou represálias.
<i>Confidencial</i>	A identidade dos pacientes, dos notificadores e das instituições jamais é revelada.
<i>Independente</i>	O sistema de notificação é independente de qualquer autoridade que poderia punir o notificador ou a instituição.
<i>Com análise de especialistas</i>	As notificações são avaliadas por especialistas que entendem as circunstâncias clínicas e estão treinados para identificar as condições subjacentes.
<i>Oportuno</i>	As notificações são analisadas imediatamente e as recomendações são difundidas rapidamente aos que precisam estar cientes delas, principalmente quando da identificação de perigos graves.
<i>Orientado aos sistemas</i>	As recomendações se concentram mais sobre as mudanças dos sistemas, processos e produtos do que sobre o desenvolvimento individual.
<i>Dá respostas</i>	A agência que recebe a notificação é capaz de difundir recomendações.

Fonte: citado em Organização Mundial da Saúde. *World Alliance for Patient Safety WHO. Draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. From information to action.* Genebra: OMS; 2005.

- Rapidez na notificação.
- Índices de notificação, como o número de casos notificados por unidade de população ou pela quantidade de profissionais de saúde.
- Avaliação do efeito das reações adversas sobre a morbi-mortalidade e sobre os custos em saúde (geralmente ponderada pelo índice de internações hospitalares devidas a reações adversas aos medicamentos).

## 6. FUNÇÕES E RESPONSABILIDADES DOS AGENTES ENVOLVIDOS

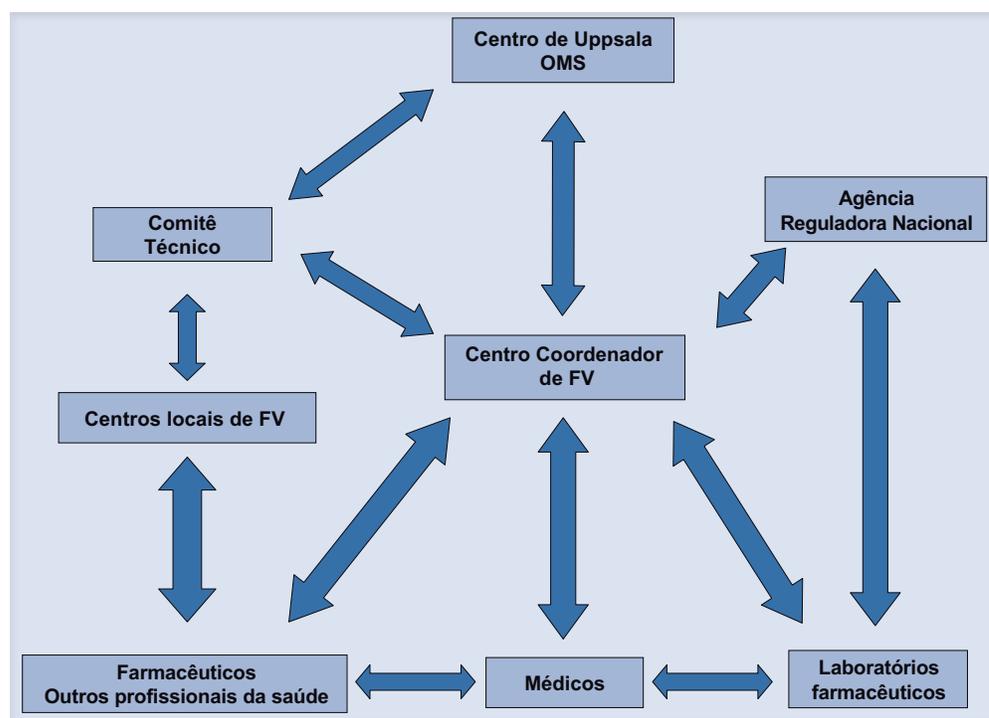
A farmacovigilância é um trabalho cooperativo e uma responsabilidade compartilhada por todos os agentes e entidades envolvidos com os medicamentos: autoridades de saúde, laboratórios farmacêuticos ou detentores do registro de comercialização, hospitais e universidades, associações médicas e farmacêuticas, organizações não governamentais, centros de assistência toxicológica e informação sobre medicamentos, profissionais da saúde, pacientes, consumidores e meios de comunicação. Para conseguir um desenvolvimento coerente e evitar sobreposição de competências ou duplicações desnecessárias, é preciso que haja efetiva colaboração, coordenação, comunicação e relações públicas entre todas as partes envolvidas.

Nesta seção, definiremos os objetivos, obrigações e inter-relações dos principais agentes e entidades envolvidas:

- Autoridade reguladora nacional.
- Sistemas nacionais de farmacovigilância.
- Profissionais de saúde.
- Laboratórios farmacêuticos ou detentores dos registros.
- Outras instituições de saúde.

A Figura 2 mostra um esquema das relações entre os agentes em um sistema de farmacovigilância; existem, porém, outros modelos de inter-relação.

Figura 2. Relações entre os agentes em um sistema de farmacovigilância



---

## 6.1. AUTORIDADE REGULADORA NACIONAL

É competência dos governos assegurar o fornecimento de medicamentos seguros, eficazes e de qualidade e zelar por seu uso correto. O organismo responsável pela saúde pública deve conhecer os riscos das reações adversas e seu diagnóstico, notificação e manejo. Recursos do governo são necessários para permitir a coordenação nacional da farmacovigilância. Como foi mencionado, a colaboração multidisciplinar é de suma importância, e, neste sentido, é indispensável que a autoridade sanitária estabeleça os vínculos necessários entre as diversas divisões do Ministério da Saúde e outros setores interessados no uso racional de medicamentos e no controle da farmacoterapia.

Para desempenhar adequadamente essas funções, o organismo responsável pela saúde pública deve:

- Criar um organismo nacional de regulamentação farmacêutica—neste documento, chamado autoridade reguladora nacional (ARN) de medicamentos—que elabore legislação ou regulamentação sobre o controle farmacológico, inclusive dos aparelhos ou dispositivos médicos, plantas medicinais e reagentes de diagnóstico que possam afetar a saúde humana. Se já houver uma autoridade reguladora, o funcionamento eficaz da mesma deverá ser promovido ativamente.
- Desenvolver políticas nacionais e planos de ação.
- Estabelecer um sistema nacional de farmacovigilância.
- Designar ou criar um centro oficial, nacional ou coordenador para estudar as reações adversas.

É desejável que a autoridade reguladora nacional de medicamentos conte com um comitê assessor ou um comitê de segurança de medicamentos de consumo humano, que analise e avalie as provas obtidas e os resultados de pesquisas e das notificações de eventos adversos a medicamentos de modo a fundamentar a tomada de decisões.

### 6.1.1. ELEMENTOS ESSENCIAIS DA FARMACOVIGILÂNCIA EFICAZ

Os elementos essenciais para o funcionamento da farmacovigilância incorporada à política nacional, definida em matéria de medicamentos e orientada ao cumprimento dos objetivos de saúde pública, são:

- Utilização racional e segura dos medicamentos pelos profissionais da saúde.
- Avaliação e comunicação apropriadas dos riscos e da efetividade dos medicamentos usados.
- Difusão de conhecimentos básicos e informação geral aos pacientes e informação específica aos profissionais da saúde.

A autoridade reguladora nacional deve estar disposta e capaz de reagir diante dos sinais que decorrem dos sistemas nacionais e centros de farmacovigilância, adotando as medidas regulatórias apropriadas. Além disso, deve monitorar o efeito das atividades destes sistemas e centros mediante indicadores de processo e resultado. Também deve fornecer informação contínua sobre reações adversas a medicamentos aos profissionais e consumidores e implementar atividades de educação continuada para os profissionais.

A autoridade reguladora nacional tem a missão de proteger a saúde, ao vigiar a relativa segurança e eficácia dos produtos destinados a resguardá-la e restabelecê-la; isto inclui não só os medicamentos e os alimentos, como também cosméticos, reagentes de diagnóstico e todas as classes de aparelhos ou dispositivos médicos ou produtos de uso nacional que possam afetar a saúde.

### 6.1.2. ATIVIDADES

No tocante aos medicamentos de comercialização autorizada pela autoridade reguladora, esta deve assegurar que as seguintes atividades sejam realizadas de acordo com a legislação vigente (25):

- Notificação e gestão das suspeitas de reações adversas.
- Elaboração e revisão de relatórios periódicos de segurança.
- Resposta oportuna e completa a qualquer pedido de informação das autoridades competentes em matéria de segurança de medicamentos.

- 
- Avaliação contínua da relação benefício/risco durante o período de pós-registro e comunicação imediata às autoridades competentes de qualquer informação que possa implicar numa mudança na referida relação.
  - Estabelecimento de critérios de identificação e de avaliação da gravidade dos sinais ou alertas.
  - Supervisão dos estudos de segurança pós-registro.
  - Revisão periódica da literatura científica sobre reações adversas espontâneas aos princípios ativos dos quais o fabricante detém o registro.
  - Cooperação com os centros de farmacovigilância em temas de segurança dos medicamentos.

### **6.1.3. RELAÇÃO COM OS DETENTORES DE REGISTRO**

A autoridade reguladora de medicamentos verificará que os laboratórios farmacêuticos ou detentores de registro contem com programas de monitoramento dos medicamentos comercializados e em pesquisa. Também deve exigir dos laboratórios farmacêuticos e detentores de registro que disponibilizem toda a informação pertinente a respeito da relação benefício/risco de qualquer de seus produtos, de maneira oportuna e completa, em conformidade com o marco regulatório.

A autoridade reguladora de medicamentos verificará que as atividades de farmacovigilância dos laboratórios farmacêuticos ou detentores de registro estejam a cargo de pessoal capacitado, e estabelecerá procedimentos de inspeção pertinentes que assegurem o cumprimento das obrigações correspondentes conforme indicadas na seção correspondente às responsabilidades dos laboratórios ou detentores de registro (vide seção 6.5). Portanto, poderá auditar qualquer departamento de farmacovigilância de laboratório farmacêutico para determinar sua qualidade, idoneidade e funcionamento. Por conseguinte, cabe à autoridade reguladora adotar quaisquer medidas corretivas necessárias, pedir modificações estruturais ou impor sanções pertinentes de acordo com a regulamentação vigente.

### **6.1.4. CERTIFICAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

A autoridade reguladora nacional expedirá o Certificado de Conformidade às Boas Práticas de Farmacovigilância e certificará as companhias farmacêuticas que:

- Executem programas de farmacovigilância que satisfaçam os requisitos das regulamentações vigentes e demonstrem conformidade às diretrizes de boas práticas de farmacovigilância estabelecidas neste documento.
- Assistam às atividades de capacitação programadas pela autoridade sanitária e participem ativamente das mesmas.
- Demonstrem mediante suas notificações às autoridades que as atividades de farmacovigilância estão sendo realizadas com critérios de qualidade.

As instituições que tenham adotado programas de farmacovigilância previamente avaliados por autoridades sanitárias externas, como a FDA ou a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), serão certificadas automaticamente ao comprovarem a avaliação, embora também tenham de participar das atividades programadas por sua autoridade sanitária local.

## **6.2. SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA**

Os sistemas de farmacovigilância se encarregam de recolher, analisar e distribuir informação a respeito das reações adversas a medicamentos, recomendando medidas a ser adotadas (6). Atuam como agentes centrais, recebendo as notificações provenientes dos agentes periféricos, dos profissionais da saúde ou dos usuários de medicamentos. Avaliam-nas e hierarquizam a informação recebida para, finalmente, formular recomendações aos setores envolvidos no sistema de saúde sobre os riscos e benefícios detectados de um medicamento e sobre toda a informação farmacológica, terapêutica e toxicológica que avaliaram e consideraram divulgar. Um sistema de farmacovigilância deve ser apoiado pelo organismo regulador, como mencionado na seção 6.1.

As necessidades específicas do sistema de cada país diferirão de acordo com as iniciativas de farmacovigilância. Os esforços requeridos dependerão dos sistemas existentes e das infraestruturas de cada um. Em alguns países, há centros nacionais de farmacovigilância bem desenvolvidos já em funcionamento e respaldados por

---

uma autoridade reguladora nacional. Em tais países, há um departamento de saúde pública que conta com um órgão relacionado verticalmente com o programa de saúde determinado. Em outros países, o departamento de saúde pública costuma empregar os mesmos profissionais para administrar diferentes programas de doenças, e os centros de farmacovigilância podem ser rudimentares ou mesmo ausentes.

Para organizar um sistema de farmacovigilância, antes de desenvolver o plano de trabalho, deve-se ter uma ideia clara das perguntas a ser abordadas (!!!). Apenas com metas claras é possível adotar uma rotina de coleta de dados e um plano analítico apropriados (8). Os pontos fortes de um sistema de farmacovigilância se encontram no desenvolvimento de novos métodos para avaliar a segurança dos medicamentos, inclusive estudos ativos e melhor análise dos dados e dos processos de detecção de sinais. Outra força destes sistemas, de considerável importância para a saúde pública, é o treinamento e capacitação na avaliação de risco-efetividade e de sua comunicação à população, um componente essencial das boas práticas em farmacovigilância e um imperativo ético (26).

Os requerimentos funcionais variarão de país a país, dependendo dos sistemas de saúde e das autoridades reguladoras nacionais, mas sempre será indispensável produzir organogramas claros que indiquem as funções e tarefas do pessoal, a localização física e os níveis específicos de responsabilidade (por exemplo, nacional, estatal, distrital, centros primários de saúde e outros).

Os sistemas de farmacovigilância têm as seguintes funções:

- Planejar, coordenar, avaliar e desenvolver a farmacovigilância em todo o território nacional.
- Estabelecer o centro coordenador ou nacional de farmacovigilância, cujas funções principais são: notificação, coleta de dados, coordenação, investigação e manejo de reações adversas a medicamentos no âmbito nacional.
- Gerir a base de dados, avaliar a causalidade e analisar os dados.
- Promover a formação de uma comissão ou comitê nacional de segurança de medicamentos de consumo humano.
- Coordenar a tomada de decisões sobre riscos e segurança relacionada com o uso de medicamentos.
- Promover boas práticas em farmacovigilância nos vários níveis organizacionais e no território nacional.
- Coordenar medidas com os órgãos reguladores.
- Treinar os profissionais de saúde em matéria de notificação de reações adversas, e também em todos os aspectos da farmacovigilância.
- Promover as atividades de farmacovigilância.
- Trocar informações e coordenar ações com outros países e centros internacionais.

### **6.2.1. CENTROS NACIONAIS DE FARMACOVIGILÂNCIA**

Os centros nacionais, que tem a seu cargo os sistemas de farmacovigilância, são responsáveis por:

- Atuar como centro de referência em matéria de farmacovigilância de medicamentos de consumo humano no país.
- Receber, avaliar, codificar e adicionar à base de dados de farmacovigilância as notificações de suspeitas de reações adversas e outros problemas relacionados com medicamentos que lhes sejam enviadas pelos laboratórios farmacêuticos ou detentores de registro dos fármacos.
- Zelar pela segurança, confidencialidade e integridade dos dados durante os processos de transferência de dados.
- Coordenar as atividades de cada um dos centros de farmacovigilância do país dentro das normas estabelecidas.
- Serem reconhecidos como interlocutores do sistema nacional de farmacovigilância junto à indústria farmacêutica, aos laboratórios farmacêuticos ou aos detentores dos registros de medicamentos de uso humano.
- Garantir que toda notificação de suspeita de reação adversa grave gerada no território nacional seja registrada e comunicada o mais rapidamente possível.

- 
- Administrar o banco de dados do sistema nacional de farmacovigilância, assegurando sua disponibilidade e atualização constante.
  - Garantir a qualidade do banco de dados.
  - Desenvolver métodos para obter sinais de alerta precoces.
  - Coordenar o acompanhamento de artigos sobre reações adversas registradas localmente e publicados em revistas médicas nacionais ou internacionais.
  - Zelar para que os dados das notificações coletadas estejam conformes às boas práticas de farmacovigilância e evitar ao máximo as notificações duplicadas.
  - Se o centro de farmacovigilância for novo, deve estabelecer contato com a OMS em Genebra (Suíça) e com o UMC; convém contatar os centros nacionais de farmacovigilância de outros países, cuja experiência será útil no treinamento do novo pessoal.
  - Atuar como centro nacional de referência no sistema internacional de farmacovigilância da OMS, enviando periodicamente—pelo menos a cada dois meses—as notificações de suspeita de reações adversas e participando dos encontros sobre temas de farmacovigilância organizados pela OMS.
  - Transmitir qualquer medida regulatória motivada por um problema de segurança aos comitês terapêuticos e a todos os organismos competentes, conforme estabelecido nos procedimentos sobre comunicação de riscos.
  - Realizar estudos para avaliar a segurança dos medicamentos de consumo humano.
  - Promover a informação e formação em farmacovigilância em todos os serviços de saúde do país.
  - Instruir os procedimentos derivados das infrações relacionadas à farmacovigilância, quando apropriado.
  - Adotar as categorias de codificação e a terminologia adotadas em fóruns internacionais de caráter regulatório (como as Conferências Internacionais de Harmonização).
  - Dar retorno aos notificadores (profissionais de saúde) a respeito dos resultados das notificações, pois estes profissionais são os pilares do sistema de notificação.

### 6.2.2. CENTROS LOCAIS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Os centros locais, ou agentes periféricos, podem ser independentes ou originados espontaneamente, mas devem se reportar aos centros nacionais. Dentre suas funções, destacam-se as seguintes:

- Implantar, desenvolver e potenciar o sistema de notificação espontânea e outros programas em seu âmbito territorial, em conformidade com as boas práticas de farmacovigilância.
- Receber, avaliar e processar as suspeitas de reações adversas ocorridas em seu âmbito territorial, comunicadas pelos profissionais de saúde ou pela indústria farmacêutica, e as procedentes da literatura científica e dos estudos pós-registro, quando relevante.
- Notificar as suspeitas de reações adversas graves ao centro coordenador, para que sejam registradas no banco de dados do sistema nacional de farmacovigilância, no prazo máximo de dez dias corridos após sua recepção.
- Editar e distribuir formulários de notificação de suspeita de reação adversa (formulário amarelo) e de problemas relacionados com medicamentos aos profissionais de saúde em sua área geográfica.
- Documentar e validar informação sobre notificações de suspeitas de reações adversas até onde seja possível, verificando sua autenticidade e coerência com os documentos originais acessíveis.
- Manter a confiabilidade dos dados relativos a notificações de suspeitas de reações adversas, mantendo a terminologia o mais semelhante possível à empregada pelo notificador.
- Manter a confidencialidade dos dados pessoais do paciente e do notificador.
- Responder ou retornar as notificações aos profissionais que notificaram e estimular sua participação.
- Arquivar e armazenar de forma segura todas as notificações de suspeitas de reações adversas recebidas.

- 
- Desenvolver métodos para obter sinais ou alertas precoces.
  - Contribuir para o avanço da ciência, melhorando os métodos de farmacovigilância e o conhecimento e a compreensão da natureza e dos mecanismos das reações adversas aos medicamentos.
  - Responder aos pedidos de informação relacionados a reações adversas formulados por profissionais de saúde em seu âmbito territorial, e manter um registro tanto das solicitações como das respostas fornecidas.
  - Responder às solicitações de informação das autoridades sanitárias.
  - Promover atividades de capacitação de profissionais de saúde em matéria de farmacovigilância e participar delas.
  - Participar das reuniões do sistema nacional de farmacovigilância.
  - Estabelecer um sistema de garantia de qualidade interno que assegure a conformidade às boas práticas de farmacovigilância.

### 6.3. PROGRAMAS DE SAÚDE PÚBLICA E PROGRAMAS DE IMUNIZAÇÃO

O sistema de farmacovigilância deve trabalhar de forma articulada com os demais programas de saúde pública e imunização, de modo que as notificações de eventos e reações adversas sejam comunicadas ao centro de monitoramento de Uppsala para avaliação e envio. Os eventos supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização (ESAVI), mesmo sendo remetidos a outras instâncias da saúde pública, devem ser comunicados ao sistema de farmacovigilância, tomando o cuidado de não permitir notificação dupla.

### 6.4. PROFISSIONAIS DE SAÚDE

A efetividade de um sistema nacional de farmacovigilância depende diretamente da participação ativa dos profissionais da saúde, que são as pessoas mais idôneas para notificar as suspeitas de reações adversas observadas nos pacientes durante a prática clínica diária. Todos os profissionais da saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiras, cirurgiões-dentistas e outros) deveriam informar as reações adversas como parte de sua responsabilidade profissional, mesmo quando houver dúvida quanto à associação precisa entre o evento adverso e a medicação (27).

Originalmente, só se pedia aos médicos que notificassem os eventos adversos, por sua capacidade de identificar por diagnóstico diferencial se os sintomas se deviam a medicamentos ou a doença. Além disso, argumentava-se que o fornecimento dos dados por médicos garantia a qualidade, o que minimizava as notificações não relacionadas. No entanto, vários estudos demonstraram que, para detectar uma gama mais ampla de reações adversas, é necessário que todos os agentes da saúde estejam envolvidos. Todos os setores do cuidado da saúde devem participar: hospitais públicos e particulares, prontos-socorros e ambulatórios, postos de saúde, clínicas, consultórios, farmácias e postos de vacinação. Os profissionais de saúde que trabalham nestes lugares estão nas melhores condições para fornecer um quadro representativo da realidade. Dentre as funções desses profissionais, estão as seguintes:

- Notificar toda suspeita de reação adversa grave ou inesperada e todas as reações derivadas de medicamentos de recente comercialização, assim como problemas relacionados com o uso de medicamentos.
- Enviar a informação o quanto antes ao centro local ou nacional relevante, mediante preenchimento do formulário amarelo de notificação espontânea utilizado pelo sistema nacional de farmacovigilância.
- Conservar a documentação clínica das reações adversas a medicamentos, a fim de completar a notificação ou realizar o seguimento se for necessário.
- Cooperar com os responsáveis técnicos do sistema nacional de farmacovigilância, proporcionando os documentos fonte que sejam pedidos para ampliar ou completar a informação da notificação do caso de reação adversa suspeita.
- Manter-se informado sobre os dados de segurança relativos aos medicamentos que prescrevem, dispensam ou administram habitualmente.
- Colaborar com os responsáveis de farmacovigilância dos laboratórios farmacêuticos ou detentores de registro, fornecendo as informações solicitadas pelos mesmos ao saber da existência de uma reação adversa em um paciente que fez uso de um medicamento.

---

Caso a reação adversa seja notificada diretamente pelos pacientes ao centro nacional ou local, é útil contemplar a possibilidade de contatar o médico do paciente para ampliar a informação e verificar os dados.

## 6.5. LABORATÓRIO FARMACÊUTICO OU DETENTOR DO REGISTRO

O laboratório farmacêutico fabricante ou detentor do registro de comercialização do medicamento é o responsável legal pela segurança de seus medicamentos. Portanto, deve assegurar que as suspeitas de reações adversas a seus medicamentos sejam notificadas à autoridade competente do país. Também deve estabelecer um sistema adequado de farmacovigilância que lhe permita assumir as responsabilidades e obrigações relacionadas com os fármacos que tem no mercado e assegurar a adoção das medidas oportunas sempre que necessário. Embora suas responsabilidades devam ser especificadas pela autoridade reguladora nacional de cada país, suas obrigações básicas são:

- Informar, por meio do sistema de farmacovigilância, toda suspeita de reação adversa grave recebida de um profissional de saúde, dentro do tempo fixado pela autoridade de cada país (em geral, quinze dias depois de sua recepção).
- Manter um registro detalhado de todas as suspeitas de reações adversas de que tenha conhecimento, para informá-las à autoridade reguladora nacional.
- Nomear um profissional qualificado como responsável pelas tarefas de farmacovigilância em caráter permanente e contínuo, facilitando-lhe o acesso aos meios adequados para cumprir suas funções. Este profissional atuará também como ligação entre o laboratório e a autoridade reguladora, e convém que seja o único interlocutor válido para comunicações com as autoridades de saúde competentes em matéria de farmacovigilância. O nome deste profissional deve ser comunicado às autoridades de saúde, assim como qualquer mudança no posto.
- Propor modificações oportunas na ficha técnica, na embalagem e na bula quando surgirem reações adversas não previstas na literatura atual.
- Garantir que todo o pessoal técnico do laboratório tenha a formação adequada requerida por suas responsabilidades em farmacovigilância.
- Transferir alguma ou todas as obrigações e funções a outra empresa, mas jamais delegar a responsabilidade final em matéria de farmacovigilância das especialidades farmacêuticas de cujo registro é detentor.
- Estabelecer acordos em matéria de farmacovigilância, quando houver acordo de comercialização conjunta entre várias companhias. Qualquer transferência de obrigações e funções em matéria de farmacovigilância deve ser documentada mediante um acordo por escrito assinado por representantes das duas empresas. As funções não transferidas mediante este acordo continuarão a cargo do detentor do registro. Há de se comunicar esta transferência de obrigações e funções às autoridades sanitárias correspondentes.
- Facilitar ao profissional responsável o acesso à ficha técnica e às informações básicas de segurança de todas as especialidades farmacêuticas autorizadas, sempre convenientemente atualizadas.
- Assegurar que procedimentos-padrão de trabalho apropriados sejam estabelecidos e seguidos.
- Contar com um sistema de armazenamento que permita conservar adequadamente toda a documentação relacionada com as responsabilidades e atividades de farmacovigilância. As responsabilidades no tocante à gestão do sistema de arquivos devem ser definidas por escrito.
- Estabelecer um programa de auditorias a fim de garantir a adequação do sistema de farmacovigilância às boas práticas.

## 6.6. OUTRAS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE

A expansão do conhecimento científico sobre a segurança dos medicamentos pode ser atribuída a uma grande conscientização e interesse acadêmico acerca do tema. O esforço dos departamentos de farmacologia clínica e farmácia em todo o mundo tem permitido desenvolver a farmacovigilância como disciplina clínica. Os centros de farmacologia e farmácia dos hospitais e universidades desempenharam um papel importante por meio do ensino, do treinamento, do desenvolvimento de políticas, da pesquisa clínica, das atividades dos seus comitês de ética e de seus serviços clínicos.

---

### 6.6.1. HOSPITAIS E OUTROS CENTROS DE TRATAMENTO

As reações adversas a medicamentos que causam internação hospitalar ou prolongamento da estadia hospitalar têm o maior impacto sanitário e econômico; no entanto, tais eventos são bastante subnotificados, em parte devido à escassa participação da maioria dos profissionais dos hospitais ou centros afins nas tarefas de notificação.

Os hospitais constituem centros de grande importância para o trabalho em farmacovigilância, não somente pela grande incidência de internações hospitalares devidas a reações adversas a medicamentos, mas também pela elevada incidência de reações adversas fatais, conforme demonstrado em vários estudos internacionais. A vigilância farmacológica no ambiente hospitalar deve ficar a cargo de um farmacoepidemiologista ou, na falta de tal profissional, do diretor técnico da farmácia do hospital. As principais funções deste profissional serão:

- Distribuir os formulários de notificação a todos os profissionais de saúde do hospital.
- Receber, avaliar e processar as notificações de suspeita de reações adversas provenientes dos profissionais de saúde do hospital.
- Com a ajuda do notificador, completar quaisquer informações que não estejam disponíveis e sejam necessárias para ampliar a busca de um possível sinal ou alerta.
- Definir as notificações válidas e repassá-las ao centro coordenador, desprezando as notificações inválidas.
- Em casos de reações letais ou graves ocorridas no hospital, enviar a informação ao centro coordenador não mais que 24 horas após a notificação.
- Manter o sigilo dos dados pessoais do paciente e do notificador.
- Revisar e depurar as notificações recebidas para evitar duplicação.
- Ampliar e revisar a literatura científica disponível em matéria de reações adversas aos medicamentos.
- Propor e desenvolver estudos farmacoepidemiológicos em seu hospital, para avaliar o perfil de segurança dos medicamentos.
- Responder aos pedidos de informação relativos a reações adversas formulados por profissionais do hospital.
- Promover e participar das atividades de formação dos profissionais da saúde de nível superior e técnico do hospital em matéria de farmacovigilância e farmacoepidemiologia.
- Respeitar as normas e procedimentos estabelecidos pela autoridade de saúde do país.
- Fornecer *feedback* aos notificadores.

### 6.6.2. UNIVERSIDADES

Um aspecto importante da farmacovigilância é a formação, tanto na graduação como na pós-graduação, dos profissionais de saúde. As atividades formativas adequadas podem melhorar o conhecimento e compreensão das reações adversas a medicamentos e motivar sua notificação. Os currículos dos cursos de medicina, farmácia, odontologia e enfermagem devem incluir conhecimentos em farmacovigilância.

Os centros de farmacovigilância podem participar dos programas de pós-graduação. As hipóteses ou achados do sistema de farmacovigilância podem ser temas de interesse para a realização de estudos adicionais referentes aos mecanismos por trás das reações, a frequência das mesmas e outros aspectos. Estes estudos podem ser aproveitados pelas disciplinas de epidemiologia ou farmacologia das universidades e outras instituições de ensino superior (12).

A implantação de um sistema de farmacovigilância sempre é fortalecida por uma aliança entre os laboratórios farmacêuticos, as instituições acadêmicas e as autoridades reguladoras, aliança esta que promove o desenvolvimento da farmacovigilância (3).

### 6.6.3. CENTROS DE INFORMAÇÃO DE MEDICAMENTOS E CENTROS DE ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA

Os centros de informação sobre medicamentos e os centros de assistência toxicológica têm muito em comum com os centros de farmacovigilância, tanto nos aspectos organizacionais como nos científicos. Se a farmacovigilância for adotada em um país onde já existe um centro de toxicologia ou um centro de informação de medica-

---

mentos, será conveniente estabelecer uma colaboração estreita com eles. Instalações e serviços caros, como os serviços de secretaria, os recursos de informática ou de biblioteca, poderiam ser compartilhados. Em todo caso, a colaboração é um objetivo desejável.

Por sua vez, os centros de informação de medicamentos e as Comissões de Farmácia e Terapêutica locais ou nacionais podem se beneficiar de uma colaboração com o centro de farmacovigilância.

#### **6.6.4. COMITÊ DE SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS DE CONSUMO HUMANO**

Os comitês de segurança de medicamentos de consumo humano geralmente são órgãos colegiados que prestam assessoria à autoridade reguladora de medicamentos e afins em matéria de segurança. Estes comitês avaliam os problemas de segurança que surgem com relação aos medicamentos comercializados, propondo medidas para reduzir o risco detectado. A composição destes comitês pode ser flexível, e, na medida do possível, deve incorporar profissionais destacados dos grupos da rede nacional, das instituições acadêmicas e dos grupos internacionais de farmacovigilância, atuando de acordo com um estatuto.

Para cada um dos temas, é designado um relator (especialista que pode ser membro do comitê ou profissional externo), que elabora um relatório de avaliação e o apresenta ao comitê para discussão. Conforme estabelece o estatuto, quando o comitê recomendar modificação importante à autorização de comercialização de uma especialidade farmacêutica ou revogação ou suspensão da mesma, é sua competência informar oficialmente ao laboratório farmacêutico interessado sobre seu direito a uma audiência diante do comitê. Caso o laboratório farmacêutico deseje exercer este direito, convoca-se uma reunião do comitê, o qual fará uma exposição oral sobre o assunto a ser debatido. Quaisquer acordos alcançados no âmbito do comitê serão adotados pela direção da autoridade reguladora de medicamentos e notificados por escrito aos laboratórios farmacêuticos afetados para sua execução.

As funções do comitê são:

- Avaliar a relação benefício/risco de medicamentos, motivada por problemas de segurança (esta é a principal responsabilidade do comitê).
- Propor estudos e pesquisas em matéria de farmacovigilância.
- Colaborar na coordenação, planejamento e desenvolvimento do sistema de farmacovigilância, na avaliação de estudos pós-registro.
- Prestar assessoria técnica aos representantes da autoridade reguladora nacional que participam dos grupos de trabalho e reuniões da OPAS sobre assuntos de farmacovigilância.

#### **6.6.5. ASSOCIAÇÕES PROFISSIONAIS DE MÉDICOS E DE FARMACÊUTICOS**

Várias associações, inclusive os colégios médicos ou farmacêuticos, desenvolvem sistemas de seguimento de reações adversas e erros de medicação. Estas associações fornecem informação atual correspondente ao âmbito de tais sistemas e também podem fornecer uma infraestrutura que facilite a realização de estudos e o treinamento de pessoal.

#### **6.6.6. ORGANIZAÇÕES DE CONSUMIDORES E MEIOS DE COMUNICAÇÃO**

O apoio das organizações nacionais de consumidores e de pacientes pode contribuir para a aceitação geral da farmacovigilância, para promover a notificação e para a defesa dos direitos dos pacientes.

Estabelecer boas relações boas com jornalistas líderes de opinião pode ser muito útil, por exemplo, para as relações públicas em geral e como parte da estratégia de gestão de riscos, em qualquer momento que surja um problema urgente de medicamentos. Deve-se tomar especial cuidado na hora de explicar aos jornalistas as limitações dos dados de farmacovigilância (vide seção 5.6, Comunicação de riscos).

---

## GLOSSÁRIO DE CONCEITOS E TERMOS UTILIZADOS EM FARMACOVIGILÂNCIA

**Abuso.** Uso excessivo intencional, permanente ou esporádico de um medicamento que é acompanhado de efeitos nocivos físicos ou psicológicos (28).

**Acontecimento adverso** (*vide* Evento adverso) (29).

**Adulteração.** Alteração do conteúdo ou natureza de um medicamento, produto biológico, dispositivo médico ou suplemento alimentar devido a um processo de fabricação em situação de não conformidade às Boas Práticas de Fabricação (29).

**Adverse Event Reporting System** (AERS, sigla em inglês de “Sistema de Notificação de Eventos Adversos”). É o banco de dados computadorizado do sistema de notificação de eventos adversos da FDA, projetado para realizar avaliações de segurança dos programas de pós-registro para todos os medicamentos e produtos biológicos aprovados nos Estados Unidos (12).

**Alerta ou sinal.** Notificação sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, até então desconhecida ou documentada de modo incompleto, sendo necessária mais de uma notificação, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação (29).

**Algoritmo.** Processo sistematizado de decisão que consiste em uma sequência ordenada de passos, cada um dos quais destes depende do resultado do anterior. O uso de algoritmos na tomada de decisões clínicas tende a diminuir a variabilidade entre observadores (30).

**Avaliador.** Pessoa designada pela autoridade reguladora, ou por outra entidade sanitária encarregada de executar o processo de avaliação, para conduzir este processo em uma ou mais instituições.

**Banco de dados de farmacovigilância.** Sistema informático que permite registrar notificações de suspeitas de reações adversas, uma vez avaliadas e codificadas, e gerar alertas ou sinais (28).

**Benefício (terapêutico).** Habitualmente, define-se como o efeito terapêutico demonstrado de certo produto, embora também seja importante incluir a avaliação subjetiva do paciente quanto a estes efeitos (30).

**Benéfico(s), efeito(s).** Efeito(s) de uma intervenção terapêutica considerado(s) vantajoso(s) para o paciente. Os efeitos benéficos podem ser intencionais (buscados) ou inesperados (29).

**Benefício/risco, relação.** Reflete a relação entre os benefícios e riscos associados ao uso de um medicamento. Serve para expressar um juízo sobre a função do medicamento na prática médica, baseado em dados sobre sua eficácia e segurança e em considerações sobre seu possível uso indevido, a gravidade e o prognóstico da doença, etc. Pode-se aplicar o conceito a um só medicamento ou a comparações entre dois ou mais medicamentos empregados para uma mesma indicação (29).

**Bioética.** Ética da pesquisa clínica. Para que um ensaio clínico ou outro estudo seja ético, é preciso que 1) haja razões para duvidar de qual estratégia possui a relação benefício/risco mais favorável (em inglês,  *equipoise*) ou, caso apenas um tratamento seja estudado, haja razões para supor que seus benefícios são superiores a seus riscos; 2) que o delineamento do estudo seja correto, e os pesquisadores, qualificados; 3) que os participantes tenham conhecimento de causa e ajam livre e voluntariamente. Os quatro princípios básicos da bioética são: o respeito pelas pessoas, a beneficência e a justiça (enunciados no Relatório Belmont) e a não maleficência, definida por D. Gracia (30).

**Biológico, produto.** Produto médico preparado a partir de material biológico de origem humana, animal ou microbiológica (hemocomponentes e hemoderivados, vacinas, insulina, etc.) (29).

**Boas práticas de farmacovigilância.** Conjunto de normas ou recomendações destinadas a garantir: a autenticidade dos dados coletados para a avaliação em cada momento dos riscos associados aos medicamentos; a confidencialidade das informações relativas à identidade das pessoas que apresentaram ou notificaram as reações adversas; e o uso de critérios uniformes na avaliação das notificações e na geração de sinais de alerta (28).

---

**Bula.** Informação sobre as propriedades, indicações e precauções do uso de determinado medicamento que se apresenta em forma contida na embalagem primária do medicamento.

**Causa alternativa.** Na avaliação da relação da causalidade, é a existência de uma explicação, patologia de base ou outra medicação tomada simultaneamente, mais verossímil como causa da reação do que uma relação causal com o medicamento avaliado (30).

**Causalidade** (*veja também* Imputabilidade). O resultado da análise da imputabilidade e da avaliação individual da relação entre a administração de um medicamento e o surgimento de uma reação adversa, que permite determinar uma categoria de causalidade.

**Causalidade, categorias de.** As categorias descritas pelo Centro de Monitoramento de Uppsala são as seguintes:

- **Definitiva:** um evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado pela doença de base nem por outros medicamentos ou substâncias. A resposta à suspensão (retirada) do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser definitivo do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico; se necessário, pode-se lançar mão de um teste de reexposição ao medicamento para obter resultados conclusivos.
- **Provável:** um evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração do medicamento, que dificilmente seria atribuível à doença de base ou a outros medicamentos ou substâncias, e que apresenta resposta clinicamente razoável à suspensão do medicamento. Não é preciso ter informação sobre reexposição para se aplicar esta definição.
- **Possível:** evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal razoavelmente plausível em relação à administração do medicamento, mas que também pode ser explicado pela doença de base ou pela exposição a outros medicamentos ou substâncias. A informação a respeito da suspensão do medicamento pode faltar ou não estar clara.
- **Improvável:** evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, que se manifesta com uma sequência temporal improvável em relação à administração do medicamento, e que pode ser explicado de forma mais plausível pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias.
- **Condicional/Não classificada:** evento clínico, inclusive alteração em exames laboratoriais, notificado como reação adversa, para o qual é imprescindível obter mais dados para poder fazer uma avaliação apropriada, ou cujos dados adicionais ainda estão sendo examinados.
- **Não avaliável/inclassificável:** notificação que sugere uma reação adversa, mas que não pode ser julgada porque a informação é insuficiente ou contraditória e cujos dados não podem ser verificados ou completados (12).

**Centro coordenador de farmacovigilância.** Centro de referência nacional em matéria de farmacovigilância, em geral dependente da autoridade reguladora. É reconhecido em todo o território nacional por sua capacidade em matéria clínica e científica, indispensável para a coleta, classificação, análise e difusão de informações relacionadas à segurança dos medicamentos. Harmoniza as tarefas dos centros locais, administra o banco de dados nacional e representa o país no âmbito internacional.

**Centro local de farmacovigilância.** É a unidade funcional, vinculada ao sistema de saúde, responsável por levar a cabo os programas oficiais de farmacovigilância em uma área determinada: programação, coordenação, coleta, avaliação, codificação, formação e informação sobre reações adversas aos medicamentos.

**Classificação Anatômica, Terapêutica e Química (em inglês, *Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC*).** Sistema de codificação dos fármacos e medicamentos, segundo seu efeito farmacológico, suas indicações terapêuticas e sua estrutura química. Em um primeiro nível, inclui 14 grandes grupos de sistemas/órgãos. Cada um destes grupos (primeiro nível) subdivide-se em mais quatro níveis; o segundo e o terceiro nível formam subgrupos farmacológicos e terapêuticos, o quarto determina subgrupos farmacológicos, químicos e terapêuticos, e o quinto designa o fármaco (31).

---

## Classificação de eventos adversos por gravidade

**Evento adverso grave.** Em ensaios clínicos, é qualquer situação médica desfavorável que, em qualquer dose, ameace a vida, resulte em morte, em incapacidade significativa ou permanente ou em anomalia congênita, leve à hospitalização ou a prolongue. Todos os eventos adversos que não cumpram alguma destas características serão classificados como não graves<sup>8</sup>.

**Evento adverso grave esperado listado.** Evento adverso sério (grave) cuja natureza ou severidade é consistente com a informação descrita na brochura do investigador<sup>9</sup> ou na bula do medicamento como informação básica de prescrição.

**Evento adverso grave inesperado não listado.** Evento adverso sério (grave) cuja natureza ou severidade é inconsistente com a informação contida na brochura do investigador ou na bula do medicamento como informação básica de prescrição.

**Evento adverso fatal.** Todo aquele que cause a morte do paciente.

**Combinação em dose fixa.** Produto farmacêutico que contém dois ou mais princípios ativos em quantidades determinadas em uma única forma farmacêutica adequada (29).

**Conferência Internacional de Harmonização** (em inglês, *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH). Organização fundada em 1990, que realiza conferências periódicas das quais participam as autoridades reguladoras e associações farmacêuticas dos Estados Unidos, do Japão e da União Europeia e, como observadores, outros países e a OMS. Seu propósito é evitar a duplicação de estudos pré-clínicos e clínicos que ocorre devido às diferentes regulamentações dos países diferentes, bem como, em geral, padronizar os processos de regulamentação dos medicamentos e da vigilância de sua qualidade farmacêutica (32).

**Denominação Comum Internacional, DCI** (em inglês, *International Nonproprietary Name for Pharmaceutical Substances*, INN). Nome recomendado pela OMS para cada medicamento. Sua finalidade é garantir a identificação correta de cada medicamento no âmbito internacional (29).

**Desfecho.** Curso final de uma reação adversa a medicamento (29).

**Dispositivo médico (para pacientes humanos).** Aparelho, instrumento, artigo ou artefato, inclusive seus componentes, peças ou acessórios, fabricado, vendido ou recomendado para uso: 1) no diagnóstico, tratamento curativo ou paliativo ou prevenção de uma doença, transtorno ou estado físico anormal ou seus sintomas; 2) para restauração, correção ou modificação de uma função fisiológica ou estrutura corporal; 3) diagnóstico da gravidez; 4) cuidados durante a gravidez ou o nascimento, ou depois deste, inclusive o cuidado do recém-nascido. Ao contrário dos medicamentos, o dispositivo médico não atua mediante ação química no corpo ou sobre este, e também não sofre biotransformação durante seu emprego (33).

**Documentos-fontes.** Documentos, dados e registros originais. Por exemplo: prontuários de hospital, anotações clínicas e laboratoriais, memorandos, diários dos sujeitos ou listas de verificação de avaliação, registros de entrega da farmácia, dados registrados por instrumentos automatizados, cópias ou transcrições autenticadas (quando conste que sejam cópias exatas), microfichas, negativos fotográficos, meios magnéticos ou microfilmes, radiografias, fichas dos sujeitos e registros armazenados nas farmácias, laboratórios e departamentos médicos e técnicos envolvidos no estudo clínico.

É também todo documento original relacionado com um relatório de farmacovigilância, especialmente: relatório da conversa telefônica inicial ou envio inicial da notificação por correio, nota interna procedente do visitador médico; ficha de coleta de suspeita de reações adversas (preenchida pelo notificador ou por uma pessoa encarregada de farmacovigilância), resultados de exames complementares ou laudos de alta hospitalar; comprovantes de envio postal (inicial, de seguimento, final); listas de dados obtidos por computador (notícias, resumos, tabelas) relacionados com o relatório (28).

**Efetividade (veja também Eficácia e Eficiência).** Grau em que certa intervenção tem um resultado benéfico sobre determinada população, nas condições da prática clínica habitual (29).

---

<sup>8</sup> NR: seriedade pode ser considerado sinônimo de gravidade.

<sup>9</sup> NR: documentação relacionada a pesquisa clínica.

---

**Efeito adverso (veja também Reação adversa a medicamento).** Sinônimo de reação adversa e efeito indesejado (29).

**Efeito colateral (veja também Reação adversa a medicamento).** Qualquer efeito imprevisto de um produto farmacêutico que ocorra com doses normais utilizadas em humanos e que esteja relacionado com as propriedades farmacológicas do medicamento. Os elementos essenciais desta definição são a natureza farmacológica do efeito, a natureza não intencional do fenômeno, e a ausência de superdosagem evidente (30).

**Efeito indesejado.** É sinônimo de *reação adversa* e de *efeito adverso* (29).

**Efeito placebo.** Resultado da aplicação ou da administração de um placebo. Pode ser benéfico ou adverso. O efeito placebo também faz parte do efeito global de um medicamento ativo e, por extensão, de qualquer intervenção médica atribuída a este (29).

**Efeito secundário.** Efeito que surge não como consequência da ação farmacológica primária de um medicamento, mas sim constitui uma consequência eventual desta ação; por exemplo, a diarreia associada com a alteração do equilíbrio da flora bacteriana normal que é provocado pela antibioticoterapia. *Stricto sensu*, este termo não deve ser empregado como sinônimo de “efeito colateral” (29).

**Efeitos tipo A.** São aqueles devidos a um aumento dos efeitos farmacológicos do medicamento. Tendem a ser bastante frequentes, são dose-dependentes e, com frequência, podem ser evitados usando doses mais apropriadas para cada paciente individual. Estes efeitos costumam ser passíveis de reprodução e estudo experimental, e, normalmente, já foram identificados antes da comercialização do medicamento (13).

**Efeitos tipo B.** Caracteristicamente, ocorrem apenas numa minoria de pacientes, e tem muito pouca ou nenhuma relação com a dose. Normalmente são pouco frequentes e imprevisíveis, e podem ser graves e difíceis de estudar. Podem ser tanto de fundo imunológico como não imunológicos e podem ocorrer apenas em alguns pacientes com fatores predisponentes (frequentemente desconhecidos). As reações de tipo imunológico podem variar desde erupções (*rash*), anafilaxia, vasculite e lesões orgânicas inflamatórias até síndromes autoimunes muito específicas. Uma minoria de pacientes predispostos podem apresentar efeitos de tipo B não imunológicos. Esses pacientes podem ser intolerantes ao fármaco, por exemplo, devido a um defeito congênito do metabolismo ou a uma deficiência adquirida de determinada enzima, levando a uma via metabólica alterada ou ao acúmulo de um metabólito tóxico (12).

**Efeitos tipo C.** Situações nas quais a utilização do medicamento, frequentemente por razões desconhecidas, aumenta a frequência de uma doença “espontânea”. Os efeitos tipo C podem ser graves e frequentes (incluem, por exemplo, os tumores malignos), e podem ter efeitos sobre a saúde pública. Podem ser coincidentes, e frequentemente se relacionam com efeitos prolongados. Em muitos casos, não há sequência cronológica sugestiva, e pode ser difícil provar a associação com o medicamento (12).

**Efeitos tipo D.** Incluem a carcinogênese e a teratogênese (12).

**Eficácia.** Grau em que determinada intervenção leva a um resultado benéfico, sob certas condições, medido no contexto de um ensaio clínico controlado. A demonstração de que um medicamento é capaz de modificar certas variáveis biológicas não é uma prova de eficácia clínica (por exemplo, ainda que alguns fármacos possam ocasionar redução da pressão arterial, este efeito não produz necessariamente eficácia na redução do risco cardiovascular de um paciente hipertenso) (29).

**Eficiência.** Grau em que determinada intervenção produz efeitos ou resultados, considerando-se o esforço empregado para realizá-la, em termos de recursos humanos, materiais e tempo (29).

**Ensaio clínico controlado.** É o paradigma da pesquisa clínica e a ferramenta básica para avaliar a eficácia dos medicamentos. Porém, sua aplicação na avaliação da segurança pós-registro (depois da comercialização) costuma ser considerada pouco eficiente, exceto em casos nos quais o problema de segurança constitua um objetivo muito definido, suficientemente frequente e, sobretudo, quando concorram fatores de confusão de difícil ajuste (especialmente a confusão por indicação) (29).

**Erro de medicação ou erro médico.** Ocorrência evitável e que pode produzir lesão no paciente, causada pela utilização inadequada de um medicamento enquanto este está sob controle do profissional de saúde, do paciente ou do consumidor (37).

**Especialidade farmacêutica.** Medicamento de composição e informação definidas, de forma farmacêutica e dosagem determinados, preparado para uso medicinal imediato, disposto e acondicionado para dispensação

---

ao público, com nome, embalagem e bula uniformes e ao qual a autoridade reguladora outorgou autorização para ser comercializado (28).

**Especialidade farmacêutica cópia.** Especialidade farmacêutica comercializada por um laboratório farmacêutico que não recebeu uma cessão de direitos de comercialização. Isto é somente possível quando não existe uma legislação vigente sobre direitos de propriedade intelectual (patentes). Basicamente, as proteções legais de patentes em matéria de medicamentos podem ser de produto ou de procedimento; se for relacionado a procedimento, um laboratório poderia fabricar qualquer medicamento protegido por uma patente de procedimento, sempre que o método de obtenção for substancialmente diferente do descrito pelo inventor ou fabricante original. As especialidades farmacêuticas cópia se denominam com um nome comercial de fantasia (29).

**Estudo analítico.** Estudo desenhado para examinar associações, cujo objetivo final costuma ser identificar ou medir os efeitos de fatores de risco ou de intervenções específicas sobre a saúde. Os estudos analíticos podem ser ensaios clínicos controlados, estudos de coorte, estudos de caso-controle ou estudos transversais (29).

**Estudo de caso-controle.** Estudo no qual portadores de determinada doença ou sintoma (casos) são comparados com outras pessoas que não apresentam a doença ou sintoma em estudo (controles), quanto a exposições anteriores a fatores de risco. É frequente e erroneamente chamado de *estudo retrospectivo*. Um estudo de caso-controle examina uma só doença, mas vários fatores de risco ou exposições (29).

Este delineamento é especialmente útil quando se quer estudar reações adversas pouco frequentes ou que requerem períodos prolongados de exposição ou indução para ocorrer, já que garante a inclusão de um número suficiente de casos sem necessidade de seguir todos os sujeitos da população fonte da qual derivam, como ocorreria se se elegesse um delineamento de tipo coorte.

Outra vantagem destes estudos de caso-controle é que permitem analisar a associação da doença com vários fatores simultaneamente. Nos estudos de caso-controle, é comum utilizar uma medida de associação conhecida como razão de chances, ou, mais frequentemente, por seu termo em inglês, *odds ratio* (OR). Se os controles foram amostrados de forma aleatória da população fonte, demonstrar-se-á facilmente que a OR e o risco relativo (RR) coincidem.

É importante sublinhar que, ainda que a vigilância passiva (notificação espontânea) seja realmente valiosa, é preciso empreender atividades de vigilância ativa, pois proporcionam maior sensibilidade para identificar, confirmar, caracterizar e quantificar possíveis riscos. As atividades de farmacovigilância ativa incluem a elaboração e desenvolvimento de estudos de utilização e segurança pós-registro que permitam uma abordagem mais formal à prevenção de riscos.

**Estudo de coorte.** Estudo no qual pessoas submetidas a determinada exposição ou tratamento são comparados com pessoas não submetidas nem expostas. O termo *coorte* (do latim *cohors*) significa “companhia de soldados”. Há estudos de coorte prospectivos e estudos de coorte retrospectivos; portanto, o termo não é sinônimo de *estudo prospectivo*. Um estudo de coorte examina um só medicamento ou grupo de fármacos, mas várias doenças (29).

Os estudos de coorte são de caráter *observacional* e analítico; permitem determinar as taxas de incidência de reações adversas provocadas pelo medicamento. Podem-se distinguir dois tipos de estudos de coorte: os fechados e os abertos. Nos primeiros, não se permite que os pacientes modifiquem sua exposição, e o tempo de seguimento é fixo. As populações utilizadas são estáticas. Sua medida de frequência é a incidência cumulativa (número de casos novos dividido pela população de partida). Em compensação, os estudos de coorte abertos utilizam populações dinâmicas (as que naturalmente existem), nas quais os sujeitos podem modificar sua exposição (um mesmo sujeito pode contribuir para os períodos de exposição e a os de não-exposição) e o tempo de seguimento é variável. Sua medida de frequência é a taxa de incidência (número de casos novos dividido pela soma dos períodos de observação de cada um dos sujeitos).

Os estudos de coorte permitem estimar de forma direta tanto medidas de associação (risco relativo) como de frequência (risco absoluto). Também é possível estimar o risco atribuível (diferença entre a incidência nos indivíduos expostos e não expostos), medida de grande interesse do ponto de vista da saúde pública.

**Estudo descritivo.** Estudo desenhado unicamente a fim de descrever a distribuição de certas variáveis, mas que não examina as associações entre elas. Geralmente é de delineamento transversal (29).

**Estudo observacional.** Estudo epidemiológico analítico no qual o pesquisador não determina a atribuição dos sujeitos a todos os grupos, mas é limitado a registrar (observar) o que ocorre na realidade. Pode ser de coorte, de caso-controle ou transversal (29).

---

**Estudo transversal.** Estratégia epidemiológica na qual são registradas observações sobre vários fatores num mesmo momento e depois comparadas entre si. A presença ou ausência de uma doença e de outras variáveis (ou, se quantitativas, seu nível) são determinadas em todos os sujeitos. A análise dos resultados pode ser feita em dois sentidos: por comparação de todas as variáveis nos indivíduos que têm a doença de interesse, comparados com os que não a têm, ou então por comparação da prevalência da doença em diferentes subgrupos da população, definidos segundo a presença ou ausência de certas variáveis. Em um estudo transversal, é impossível determinar a sequência cronológica dos fatos, de modo que não se pode saber se apareceu antes a doença de interesse ou cada uma das variáveis consideradas (29).

**Estudos de coorte para monitoramento de eventos.** Têm seu modelo nos estudos de Monitoramento da Prescrição (Prescription Event Monitoring, PEM) realizados na China, na Nova Zelândia e no Reino Unido com os anticoncepcionais. Recentemente foi implantado com este método o programa desenvolvido pela OMS para o seguimento dos antirretrovirais nos países em desenvolvimento (9). São estudos de farmacovigilância intensiva, para obter informação de suspeitas de reações adversas a medicamentos de maneira sistemática, informação esta de qualidade e completa, caracterizada por elevada sensibilidade e confiabilidade, principalmente quando é preciso determinar a frequência das reações adversas e identificar fatores predisponentes e padrões de uso de medicamentos, entre outros.

O termo inclui os estudos observacionais de coorte, ou prospectivos, do uso de medicamentos em pacientes que são a população-alvo para esse medicamento. Nesse caso, são registrados todos os eventos adversos, não somente as suspeitas de reações adversas. Isso faz com que tais estudos sejam particularmente eficazes para identificar reações adversas inesperadas e previamente desconhecidas.

Existem dois requisitos básicos para a coleta de dados: estabelecer uma coorte de pacientes para cada medicamento ou combinação de medicamentos e registrar os eventos adversos dos pacientes nas coortes por um período definido de uso do medicamento. As coortes devem ser completas e as mais representativas possíveis. O registro de todos os eventos adversos é essencial para evitar a perda de novos sinais. Nestes casos, deve-se projetar e estabelecer os procedimentos apropriados de seguimento para obter a informação sobre qualquer evento adverso, além de treinar o pessoal na metodologia.

Estes estudos têm muitas vantagens, já que oferecem índices, descrição completa do perfil de reações adversas do medicamento de interesse e sua caracterização em termos de idade, sexo, duração e outros fatores de risco. Permite obter todos os registros de gravidez e óbito, e produz rápidos resultados para a população definida (9). Estas vantagens ajudam a superar as deficiências do sistema de notificação espontânea, que permanece essencial porque cobre a população total e seu tempo não é limitado. Os dois sistemas são complementares.

**Evento adverso.** Qualquer ocorrência médica indesejável que pode se apresentar durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação causal com este tratamento. Ainda que haja coincidência temporal, não há suspeita de relação causal (12).

**Excipiente.** Substância desprovida de atividade farmacológica previsível que é adicionada a um medicamento a fim de dar-lhe forma, consistência, odor, sabor ou qualquer outra característica que o deixe adequado para administração. Em certos casos, os excipientes são causa de efeitos indesejados, sobretudo do tipo alérgico (33).

**Falácia *post hoc, ergo propter hoc*.** Falácia que consiste em tirar uma conclusão sobre causalidade a partir da observação de uma mudança clínica em um paciente que foi submetido a uma intervenção terapêutica de qualquer tipo. Antes da introdução do conceito de ensaio clínico controlado, esta falácia permitiu o uso terapêutico de muitos medicamentos sem eficácia demonstrada: se os pacientes melhoravam depois de receber uma medicação, concluía-se que esta era eficaz (29).

**Fator de confusão.** Variável que está simultânea e independentemente associada ao fator de risco estudado e à doença estudada, e pode modificar o resultado do estudo. Tal variável deve ser identificada, e sua influência, evitada. Por exemplo, em um estudo que tivesse como objetivo avaliar a relação entre o uso de antidiabéticos orais durante a gestação e um possível aumento do risco de malformações congênitas, o diabetes constituiria um fator de confusão, porque está simultaneamente associado tanto ao uso de antidiabéticos orais quanto a um aumento do risco de malformações (nesse caso, ocorreria uma “confusão por indicação”). Quando, no momento de projetar um estudo, é considerado que uma determinada variável pode ser um fator de confusão, é possível evitar sua interferência antes da coleta de dados (mediante pareamento ou restrição) ou então na fase de análise, mediante análise estratificada e regressão múltipla (29).

---

**Fator de risco.** Característica congênita, hereditária ou derivada de uma exposição ou hábito de vida que está associada ao surgimento de uma doença; condições sociais, econômicas, biológicas, comportamentais ou ambientais que causam ou se encontram associadas a um aumento da susceptibilidade a certas doenças, a deficiências de saúde ou a lesões (34).

**Falta de eficácia (falha terapêutica, inefetividade terapêutica).** Falha inesperada de um medicamento em produzir o efeito previsto, como determinado previamente em pesquisa científica (33).

**Fármaco.** Qualquer substância administrada à espécie humana para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença ou para modificar uma ou mais funções fisiológicas (33).

**Farmacoepidemiologia.** Estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos em grandes populações; epidemiologia dos medicamentos. Estudo do consumo e dos efeitos dos fármacos ou medicamentos na comunidade. Inclui os estudos de utilização de medicamentos, os ensaios clínicos e a farmacovigilância (33).

**Farmacogenética.** Estudo da modificação da resposta farmacológica determinada por causas hereditárias (29).

**Farmacovigilância.** Ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos.

Identificação e avaliação dos efeitos do uso, agudo e crônico, de tratamentos farmacológicos na população como um todo ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos. Já foi sugerido que, em sentido restrito, deve-se distinguir monitorização de farmacovigilância (33).

Conjunto de métodos que têm como objetivo a identificação, avaliação quantitativa do risco e avaliação qualitativa clínica dos efeitos do uso agudo ou crônico dos medicamentos na população como um todo ou em subgrupos específicos dela (29).

**Farmacovigilância intensiva.** Método de farmacovigilância que consiste em obter informação sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos de maneira sistemática, de qualidade e completa, caracterizada por elevada sensibilidade e confiabilidade; principalmente quando for preciso determinar a frequência das reações adversas e identificar fatores predisponentes e padrões de uso de medicamentos, entre outros (28).

**FDA (Food and Drug Administration).** Administração de Alimentos e Medicamentos. Agência reguladora de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos.

**Ficha de notificação** (*vide* Formulário amarelo).

**Ficha técnica.** Ficha normalizada na qual se coleta a informação científica essencial sobre a especialidade farmacêutica a que se refere, para sua difusão aos profissionais de saúde pelo detentor da autorização de comercialização. Deve ser aprovada pelas autoridades sanitárias competentes expedidoras da autorização de comercialização (28).

**FEDRA.** Banco de dados de Reações Adversas do Sistema Espanhol de Farmacovigilância (28).

**Forma farmacêutica.** Forma física que caracteriza o produto farmacêutico terminado: comprimidos, cápsulas, xaropes, supositórios, etc. Com o desenvolvimento da biofarmácia e, especificamente, com o reconhecimento da importância da biodisponibilidade, aumentou sobremaneira o papel desempenhado pelas formas farmacêuticas, como os sistemas de liberação de medicamentos ou princípios ativos. Tal conceito se traduz na aceitação da necessidade de avaliar a capacidade do método de liberar o princípio ativo, a qual é sua principal característica (33).

**Formulário amarelo.** É o formulário impresso em papel de cor amarela (ou branca, ou azul celeste) no qual se registram as suspeitas de reações adversas. É distribuído pelo programa nacional de farmacovigilância aos profissionais de saúde para que possam realizar a notificação. Coleta informação relativa ao paciente (identificação, idade, sexo, peso), ao medicamento suspeito (nome, dose, frequência, data de início e término, indicação terapêutica), à reação adversa (descrição, data de surgimento e fim, desfecho, efeito da reexposição se houve, etc.) e ao profissional que realiza a notificação (nome, endereço, telefone, profissão, nível assistencial, etc.) (28).

**Garantia da qualidade.** Todas as ações planejadas e sistemáticas que são estabelecidas a fim de assegurar que as atividades de farmacovigilância sejam realizadas e documentadas de acordo com as boas práticas de farmacovigilância e com os requisitos regulatórios pertinentes (28).

---

**Genérico** (*vide* Medicamento genérico) (12).

**Gravidade de uma reação adversa** (*vide também* Intensidade). Pode ser classificada da seguinte maneira:

- **Leve:** manifestações clínicas pouco significativas ou de baixa intensidade, que não requerem nenhuma medida terapêutica importante ou que não justificam a suspensão do tratamento.
- **Moderada:** manifestações clínicas importantes, sem ameaça imediata à vida do paciente, mas que requerem medidas terapêuticas ou suspensão do tratamento.
- **Grave:** reação que ameace a vida, resulte em morte, em incapacidade significativa ou permanente, em anomalia congênita ou processo maligno ou em hospitalização ou prolongue uma hospitalização já existente.

Para avaliar a gravidade de uma reação adversa a medicamento, sempre se deve levar em consideração sua intensidade, duração e o contexto geral no qual ocorreu (12).

**Hipersensibilidade** (*vide* Reação alérgica ao medicamento) (12).

**Harmonização.** Processo de busca de consenso sobre requisitos e procedimentos para o registro de produtos farmacêuticos e outros assuntos regulatórios, do qual participam autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica (33).

**Iatrogenia.** Estado anormal ou alterado causado pela atividade do médico ou outro profissional autorizado. Em alguns países, o termo tem uma conotação legal, ao se referir a uma situação resultante de um “tratamento indevido ou errôneo” (33).

**Imputabilidade** (*vide também* Causalidade). É a análise caso a caso da relação de causalidade entre a administração de um medicamento e o surgimento de uma reação adversa. Trata-se de uma análise individual para cada notificação feita, que não pretende estudar o potencial de risco do medicamento de forma global ou a importância do risco induzido pelo medicamento na população. Os métodos de imputabilidade servem para harmonizar e uniformizar o processo de imputação e para permitir a reprodutibilidade de um avaliador a outro (28).

**Incidência.** Termo mediante o qual são designadas medidas diferentes para quantificar a dinâmica de um acontecimento em um grupo de sujeitos durante um período definido (33).

**Incidente adverso.** É uma lesão ou potencial risco de lesão não intencional ao paciente, ao operador ou ao ambiente que ocorre como consequência da utilização de um dispositivo ou aparelho de uso médico (*vide* Tecnovigilância) (39).

**Indicação.** Os usos aos quais um produto (medicamento, dispositivo médico, suplemento alimentar, etc.) é destinado, depois que foi provado cientificamente que seu emprego para determinada finalidade é efetivo e seguro. Isto é, que tal uso é justificado em termos da relação benefício/risco que o produto proporciona na prevenção, diagnóstico, tratamento, alívio ou cura de uma patologia. As indicações são incluídas na bula do produto após terem sido aprovadas pela autoridade sanitária (33).

**Indicação inaceitável.** Qualquer indicação de um medicamento que é considerada inapropriada, obsoleta ou que não é recomendada pela autoridade competente ou por publicações de amplo reconhecimento (33).

**Indicação não incluída na bula (*off-label*).** Nos Estados Unidos e em alguns outros países, é qualquer uso não aprovado pela FDA, mas reconhecido na opinião autorizada de certos grupos de alto prestígio profissional que ocorre a um produto medicamentoso e que, portanto, não foi incluso na rotulagem aprovada. São recomendações fundamentadas nos padrões e normas de prescrição que se consideram razoáveis e modernas e que se baseiam no conhecimento do medicamento, na bibliografia pertinente e em práticas atualizadas de prescrição e utilização às quais os médicos devem estar em posição de responder (33).

**Indicador.** Variável, passível de ser medida diretamente, que reflete o estado de saúde de uma comunidade (33).

**Inefetividade terapêutica.** Problema relacionado com medicamentos que pode ocorrer em uma variedade de situações relacionadas com o uso inapropriado, as interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas e os polimorfismos genéticos (28).

**Inspeção regulatória.** Ação das autoridades sanitárias ou do Ministério da Saúde de realizar uma revisão oficial dos documentos, instalações, registros e qualquer outro recurso que as autoridades considerem

---

relacionadas com o ensaio clínico e que possam estar situadas no local donde se realiza o estudo, nas instalações do patrocinador, da organização de pesquisa terceirizada ou em outros locais considerados apropriados pelas autoridades.

**Intensidade ou severidade de uma reação adversa** (*vide também* Gravidade). É a magnitude do efeito provocado por uma reação adversa em um indivíduo. Pode ser classificada em leve, moderada ou severa, segundo afete ou não, e a que ponto, a realização da atividade habitual cotidiana do paciente. Distingue-se do conceito de gravidade, que avalia o risco que a reação apresenta para a vida do paciente (28).

**Interação medicamentosa.** Qualquer interação entre um ou mais medicamentos, entre um medicamento e um alimento e entre um medicamento e um exame laboratorial. As duas primeiras categorias de interações têm importância pelo efeito que elas produzem na atividade farmacológica do medicamento, desejável ou adverso, aumentando ou diminuindo os efeitos. A importância da terceira categoria de interação é devida à alteração que determinado medicamento pode causar nos resultados dos exames laboratoriais, afetando sua confiabilidade (30).

**Mecanismos das reações adversas.** De acordo com a classificação proposta por Rawlins e Thompson, as reações adversas produzidas por medicamentos podem ser subdivididas em dois grandes grupos, segundo o mecanismo de produção: as que são efeitos farmacológicos normais, porém aumentados (de tipo A, augmented, aumentado) e as que são devidas a efeitos farmacológicos anormais e inesperados, se for levada em consideração a farmacologia do medicamento considerado (tipo B ou bizarro, bizarro). (*vide* Efeitos tipo A, Efeitos tipo B, Efeitos tipo C e Efeitos tipo D).

**Medicamento.** Toda substância medicinal e suas associações ou combinações, destinadas ao uso nas pessoas ou nos animais, que se apresente dotada de propriedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar ou curar doenças ou afetar funções corporais. Também são consideradas medicamentos as substâncias medicinais, ou qualquer combinação de tais substâncias que possa ser administrada a pessoas ou animais com qualquer destes fins, mesmo que oferecida sem referência explícita a eles (29).

**Medicamento adulterado.** Para os efeitos legais e regulamentares, entende-se por medicamento adulterado aquele que não corresponde à definição ou identidade que a farmacopeia oficial ou de referência lhe atribui quanto a suas qualidades físico-químicas; que não corresponde em identidade, pureza, potência e segurança ao nome e às qualidades anunciadas em sua embalagem e bula; que seja apresentado em embalagens ou envoltórios não permitidos pela legislação, por se acreditar que possam adicionar substâncias perigosas ao medicamento ou reagir com este de maneira a alterar suas propriedades; que contenha corantes ou outros aditivos considerados tecnicamente perigosos se adicionados a este tipo particular de medicamentos; que tenha sido elaborado, manipulado ou armazenado sob condições não autorizadas ou em condições antirregulamentares (35).

**Medicamento cópia** (*vide* Especialidade farmacêutica cópia).

**Medicamento de comercialização recente.** Todo medicamento que se encontre à venda no mercado há cinco anos ou menos (não necessariamente coincidentes com o prazo de sua aprovação).

**Medicamento de uso compassivo.** O termo “uso compassivo” se refere ao tratamento de paciente gravemente enfermo com um medicamento novo e ainda não aprovado (fármaco em estudo) quando não há outros tratamentos disponíveis.

**Medicamento de venda livre (de dispensação sem receita médica, OTC, *over-the-counter*).** Medicamento cuja entrega ou administração não requer autorização facultativa. Podem existir diferentes categorias para estes medicamentos de acordo com a legislação de cada país. Assim, o lugar de dispensação destes medicamentos pode estar limitado às farmácias ou pode ocorrer em estabelecimentos comerciais gerais. Não se deve confundir a *dispensação* ou *venda* sem receita com o *status legal* de “medicamento de venda livre” (34).

**Medicamento falsificado.** É um produto etiquetado indevidamente de maneira deliberada ou fraudulenta no que diz respeito a sua identidade ou origem. A falsificação pode ser aplicada a produtos de marca e aos genéricos, e os produtos falsificados podem incluir produtos com os ingredientes incorretos, sem princípios ativos, com princípio ativo insuficiente ou com embalagem falsificada (35).

**Medicamento genérico.** Medicamento que é distribuído ou vendido a varejo rotulado com o nome genérico do princípio ativo, isto é, sem ser identificado com uma marca de fábrica ou marca comercial (29).

**Medicamento homeopático.** Medicamento empregado na medicina homeopática, cuja forma de dosagem pode ser sólida ou líquida e que é caracterizado por uma concentração muito baixa do princípio ativo. No sistema homeopático as concentrações são expressas em um sistema decimal de atenuações ou diluições.

---

**Medicamento inovador.** Geralmente, é o medicamento que foi autorizado primeiro para comercialização com base em documentação de qualidade, segurança e eficácia (36).

**Medicamento multimarca.** É um medicamento farmacologicamente equivalente ou uma alternativa farmacêutica que pode ou não ser equivalente terapêutico. Os equivalentes terapêuticos são intercambiáveis. Podem ser obtidos de múltiplos fornecedores, porque não estão protegidos por patentes ou porque o proprietário da patente outorgou uma licença a outros provedores para produzi-los ou comercializá-los (36).

**Medicamento com desvio da qualidade.** Medicamento de qualidade inferior (também dito “fora das especificações” ou OOS, do inglês *out of specifications*). São medicamentos originais produzidos pelos fabricantes autorizados pela autoridade reguladora nacional, mas que não estão em conformidade com as especificações de qualidade estabelecidas nas normas nacionais.

**Medicamentos essenciais.** Conjunto de medicamentos que são básicos, da maior importância, indispensáveis e necessários para satisfazer as necessidades de atenção à saúde da maior parte da população. Este conceito foi proposto pela OMS a fim de otimizar os recursos financeiros limitados de um sistema de saúde (36).

**Metanálise.** Método estatístico de amplo uso na pesquisa científica moderna e de crescente emprego na farmacologia clínica. Serve para integrar os resultados individuais obtidos em duas ou, geralmente, várias pesquisas sobre um mesmo tema. É utilizada para aumentar o poder estatístico total por meio da combinação dos resultados de pesquisas independentes ou anteriores (33).

**Monitorização (ou monitoramento).** Compilação sistemática de dados sobre o uso de medicamentos. Não se deve empregar como sinônimo de vigilância do medicamento ou da farmacovigilância (29).

**Notificação** (*vide também* Formulário amarelo). A comunicação de uma suspeita de reação adversa a um medicamento a um centro de farmacovigilância. Normalmente, estas notificações são realizadas através dos formulários de notificação de reação adversa (formulário amarelo), fazendo o possível em todos os casos para manter a confidencialidade dos dados (28).

**Notificação espontânea ou voluntária.** Informação sobre reações adversas ao medicamento obtida mediante notificação voluntária de médicos, hospitais e centros (29).

**Notificação validada.** Uma notificação é classificada como “validada” quando a identidade do notificador ou a origem da notificação estiver completa (28).

**Notificador.** Todo profissional de saúde que tenha suspeitado de uma reação adversa provável a um medicamento e que a tenha comunicado a um centro de farmacovigilância (28).

**Off label** (*vide* Indicação não incluída na bula).

**OMS (WHO).** Organização Mundial da Saúde (World Health Organization).

**OPAS (PAHO).** Organização Pan-Americana da Saúde (Pan-American Health Organization), escritório regional da OMS para as Américas.

**Patrocinador.** Indivíduo, companhia, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar ou financiar um estudo clínico. Esta função pode ser exercida por uma corporação ou agência externa à instituição ou por pesquisador ou instituição hospitalar.

**Placebo.** Substância inerte, como a lactose, usada como suposto medicamento. Não possui atividade farmacológica inerente, mas é capaz de produzir resposta farmacológica pelos efeitos de sugestão associados com sua administração. Ou, em certos casos, substância com atividade farmacológica (por exemplo, uma vitamina) usada com finalidade terapêutica não relacionada com seus efeitos farmacológicos conhecidos (30).

**Plausibilidade biológica.** Na avaliação de relações de causalidade em epidemiologia, concordância da associação encontrada com os conhecimentos biológicos experimentais disponíveis (29).

**Prevalência.** Costuma se referir ao número de casos de uma doença ou traço existentes em certo momento e em dada população. Quantifica o fenômeno de maneira estática, enquanto que a incidência o quantifica de forma dinâmica (29).

**Problemas relacionados com medicamentos.** Problemas de saúde (resultados clínicos negativos) derivados da farmacoterapia que, produzidos por diversas causas, conduzem à não consecução do objetivo terapêutico ou ao surgimento de efeitos indesejados (37).

---

**Reação adversa aos medicamentos (RAM).** Segundo a OMS, “reação nociva e não desejada que se apresenta após a administração de um fármaco, em doses utilizadas habitualmente na espécie humana para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença, ou para modificar qualquer função biológica”. Note-se que esta definição implica uma relação de causalidade entre a administração do medicamento e do aparecimento da reação. Atualmente se prefere “Efeito não desejado atribuível à administração de...”, reservando-se a definição original da OMS para o conceito de *evento adverso*, o qual não implica necessariamente o estabelecimento de uma relação de causa a efeito. Note-se, além disso, que esta definição exclui as intoxicações ou overdose.

Reação nociva e não intencional a um medicamento, que normalmente ocorre em doses usadas no homem. Nesta descrição, a questão importante é que é uma reação do paciente, na qual fatores individuais podem desempenhar papel importante, e que o fenômeno é nocivo (uma reação terapêutica inesperada, por exemplo, pode ser um efeito colateral, mas não uma reação adversa) (13).

**Reação adversa grave.** Qualquer reação que ameace a vida, resulte em morte, em incapacidade ou invalidez, que tenha como consequência a hospitalização ou prolongue uma hospitalização já existente ou ocasione uma anomalia congênita ou defeito de nascimento (28).

**Reação adversa inesperada.** Reação que não é descrita na bula do produto ou que não foi relatada à autoridade sanitária pelo laboratório que obteve o registro do produto no momento de pedi-lo (*veja também reação adversa ao medicamento*).

Reação adversa cuja natureza ou intensidade não são coerentes com a informação local ou contida na autorização de comercialização, ou então não é previsível pelas características farmacológicas do medicamento. O elemento predominante nesse caso é que o fenômeno seja desconhecido (28).

**Reação alérgica ao medicamento.** Reação adversa ao medicamento que se caracteriza por não serem dose-dependente e mediada pelo sistema imunológico. As reações alérgicas foram classificadas em quatro tipos clínicos principais:

- **Reação de Tipo 1**, conhecida como reação anafilactóide imediata ou de hipersensibilidade imediata, é mediada pela interação do alérgeno (medicamento) com os anticorpos de tipo IgE. As reações produzidas por administração da penicilina constituem um exemplo deste tipo.
- **Reação de Tipo 2**, ou citotóxica, consiste em reações de fixação do complemento entre o antígeno e um anticorpo presente na superfície de algumas células. Estas reações incluem as anemias hemolíticas provocadas por medicamentos, a agranulocitose e outras.
- **Reação de Tipo 3**, mediada por imunocomplexos que é depositado nas células do tecido ou órgão-alvo.
- **Reação de Tipo 4**, resulta da interação direta entre o alergênio (medicamento) e os linfócitos sensibilizados. Também é conhecida como reação alérgica retardada, e inclui a dermatite por contato (12).

**Record linkage studies (estudos de conexão de registros).** Estudos realizados usando o método de unir informação contida em dois ou mais registros, por exemplo, em diferentes grupos de prontuários médicos. Isso permite relacionar eventos significativos de saúde que são muito distantes em tempo e espaço (38).

**Reexposição.** Na avaliação da relação de causalidade, quando a reação ou o evento surge novamente após a readministração do medicamento suspeito (28).

**Retirada do fármaco.** Na avaliação da relação de causalidade, o acontecimento melhora com a suspensão do medicamento, independentemente do tratamento recebido, ou houve uma única administração (28).

**Risco.** É a probabilidade de ocasionar um prejuízo, que normalmente é expresso como uma porcentagem ou uma razão, a probabilidade de um sucesso (38).

**Sequência temporal.** Na avaliação da relação de causalidade, avalia o tempo transcorrido entre o início do tratamento e o surgimento das primeiras manifestações da reação (29).

**Segurança.** Característica de um medicamento que pode ser usado com uma probabilidade muito pequena de causar efeitos tóxicos injustificáveis. A segurança de um medicamento é, portanto, uma característica relativa, e em farmacologia clínica sua medição é problemática pela falta de definições operacionais e por razões éticas e legais (33).

**Sinal** (*vide* Alerta).

---

**Severidade de uma reação adversa** (*vide* Intensidade de uma reação adversa).

**Significância clínica.** Probabilidade de que uma diferença observada tenha uma repercussão sobre o curso do problema ou da doença tratado que seja pertinente para um ou mais pacientes. Não confundir com a significância estatística: é frequente a descrição de diferenças estatisticamente significantes que não possuem significância clínica (29).

**Significância estatística.** Probabilidade de que uma diferença observada seja resultado da casualidade e não dos determinantes causais em um estudo. O achado de significância estatística não implica necessariamente em significância clínica (29).

**Síndrome de abstinência.** Surgimento de uma série previsível de sinais e sintomas que resultam de uma alteração na atividade, principalmente do sistema nervoso central, devida a interrupção abrupta ou redução rápida da administração de um medicamento (33).

**Sistema de notificação espontânea.** Método de farmacovigilância baseado na comunicação, coleta e avaliação de notificações de suspeitas de reações adversas realizadas por um profissional de saúde; também inclui as consequências clínicas prejudiciais derivadas da dependência, abuso e uso incorreto de medicamentos (28).

**Subnotificação.** Registro de efeitos adversos inferior ao comportamento real das reações adversas na população. Desvantagem principal do método de notificação espontânea de efeitos indesejáveis (29).

**Tecnovigilância.** Conjunto de métodos e observações que permitem a detecção de incidentes adversos durante a utilização de um dispositivo médico que possam causar lesão ao paciente, operador ou seu entorno. Os problemas, mau funcionamento, lesões ou lesões em potencial derivados da utilização dos dispositivos médicos podem ser incluídos no termo *Incidente adverso* (39).

**Teratogenicidade.** Capacidade do medicamento de causar lesão ao embrião ou feto. *Stricto sensu*, capacidade de provocar malformações estruturais durante qualquer etapa do desenvolvimento embrionário ou fetal (29).

**Toxicidade.** Grau em que uma substância é nociva. Fenômenos nocivos devidos a uma substância ou medicamento observados depois de sua administração (33).

**Uppsala Monitoring Center (UMC)** Centro Internacional de Monitoramento de Medicamentos de Uppsala, dependente da OMS (36).

**Verificação.** Procedimentos necessários em farmacovigilância a fim de assegurar que os dados contidos na notificação final coincidam com as observações originais. Estes procedimentos podem ser aplicados ao histórico do paciente, aos dados do formulário individual, listas, tabelas e análises estatísticas (28).

**Viés.** Deslocamento sistemático de todas as observações obtidas em uma amostra a partir do valor real ou aceito. Emprega-se também para referir-se a um erro sistemático ou constante nos resultados de um teste ou a uma influência na seleção de uma amostra que faz com que esta não seja representativa em respeito a uma variável dada (33).

**Vigimed.** Lista de discussão por correio eletrônico mantida pelo Centro Internacional de Monitoramento de Medicamentos de Uppsala, dependente da OMS. Permite que os centros de farmacovigilância ao redor do mundo troquem rapidamente informações sobre problemas relacionados com os medicamentos (36).

**WHO-ART (The WHO Adverse reaction terminology)** Dicionário de reações adversas da OMS de medicamentos que contém a terminologia para codificar informação clínica relacionada aos medicamentos (40, 41).

---

## REFERÊNCIAS

1. World Alliance for Patient Safety. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. From information to action. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Gómez-Oliván LM, Amaya Chávez A. Generalidades de la farmacovigilancia. Infármate (Revista Electrónica de Divulgación de las Ciencias Farmacéuticas). 2005; No. 4. Disponible en: <http://www.infarmate.org.mx/PDF2/N%C3%BAmero%204%20Nov-Dic%202005%20A%C3%91O%201.pdf>.
3. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes. Pharmacovigilance: An essential tool. Geneva: WHO; 2006.
4. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 9; octubre de 2004.
5. Organización Mundial de la Salud. Aide memoire. Por una estrategia nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado. Ginebra: OMS; 2008.
6. Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. En: [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen5/13\\_farmacovigi.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/13_farmacovigi.pdf)
7. The Uppsala Monitoring Centre. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.
8. Hughes ML, Whittlesea CMC, Luscombe DK. Review of national spontaneous reporting schemes: Strengths and weaknesses. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21 (4)231-41.
9. World Health Organization. Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries. Geneva: WHO; 2007. [WHO/PSM/QSM/2007.3.]
10. INVIMA-Universidad Nacional. Programas de farmacovigilancia en América Latina. Boletín de Farmacovigilancia (Colombia). 2006; No. 14. Disponible en: <http://web.invima.gov.co/portal/documents/portal/documents/root//BOLETI%20N%2014.pdf>
11. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)/Food and Drug Administration (FDA)/Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. Rockville, MD; March; 2005.
12. Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Uppsala: UMC/OMS; 2002.
13. Sten Olsson. The need for a generic form for spontaneous reporting of drug related problems. *WHO Pharmaceuticals Newsletter.* 2007(1)7-9. En: <http://www.who-umc.org/graphics/13018.pdf> [acceso en octubre de 2008].
14. Guía para la autoridad sanitaria. Buenas prácticas de farmacovigilancia y evaluación farmacoepidemiológica. Documento en discusión; 2ª. versión, elaborada por Claudia Vacca, José Orozco, Esperanza Holguín, Julián López, María Fernanda Parra y Giovanni Montoya, en el marco del Convenio 07 de 2007; INVIMA.
15. International Conference on Harmonisation (ICH). "UMC and ICH MedDRA Management Board Announce MedDRA's Implementation in Vigibase". Uppsala, March 17, 2008. En <http://www.ich.org> [acceso en septiembre de 2008].
16. World Health Organization. Safety and efficacy issues. *WHO Drug information* 2004;18(3).
17. Base de datos del sistema de reporte de eventos adversos (AERS) de la FDA. En: <http://www.fda.gov/cder/aers> (acceso en septiembre de 2008).
18. The vaccine adverse event reporting system. Sistema para notificar reacciones adversas a las vacunas. VAERS; 2008. En: <http://www.vaers.hhs.gov> (acceso en septiembre de 2008).
19. DuMouchel W, Pregibon D. Empirical bayes screening for multi-item associations. [Proceedings of the seventh ACM SigKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining]. New York: ASM; 2001.

- 
20. Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Safety*. 2002;25(6):381-92.
  21. Evans SJ. Pharmacovigilance: A science or fielding emergencies? *Statistics in Medicine*. 2000;19(23):199-209; Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2001;10(6):483-6.
  22. Molinero LM (Alce Ingeniería). Análisis de datos de reacciones adversas. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión, Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Mayo, 2004. En: <http://www.seh-lelha.org/ram.htm> [acceso en septiembre de 2008].
  23. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry development and use of risk minimization action plans. Rockville, MD; March, 2005.
  24. Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. *Farmacia hospitalaria* (cap. 2.10). En: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap210.pdf> [acceso en septiembre de 2008].
  25. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Direcció General de Recursos Sanitaris. Buenas prácticas en farmacovigilancia. En: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/esbpfarvig01cas.pdf> [acceso en septiembre de 2008].
  26. Uppsala Monitoring Centre. Effective communications in pharmacovigilance containing the Erice declaration on communicating medicine safety information. Uppsala, Sweden; 1998.
  27. WHO/EDM/QSM. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. Geneva: WHO; 2002.
  28. De la Cuesta MV, Palop R, Ayani I. Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones; 2000.
  29. Laporte J-R. Términos utilizados en investigación clínica. En: *Principios básicos de investigación clínica*. 2ª ed. Barcelona: AstraZeneca; 2001. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/livre/Libre.htm> [acceso en mayo de 2008].
  30. Arias TD. *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 1999.
  31. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2006.
  32. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). En: <http://www.ich.org> [acceso en septiembre de 2008].
  33. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. The ATC/DDD system. En: <http://www.whocc.no/atcddd/> [acceso en septiembre de 2008].
  34. Organización Mundial de la Salud. Promoción de la salud. Glosario. Ginebra: OMS; 1998. En: [http://www.bvs.org.ar/pdf/glosario\\_sp.pdf](http://www.bvs.org.ar/pdf/glosario_sp.pdf) [acceso en septiembre de 2008].
  35. Norma acordada en 1992 por un Grupo de Trabajo Multisectorial, con la participación de la OMS, y actualmente en revisión.
  36. World Health Organization. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 40th Report. WHO Technical Report Series N° 937. Annex 7. Multisource (Generic) pharmaceutical products:
  37. Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Ginebra: WHO; 2006. Lacasa C, Humet, Cot R. Errores de medicación. Prevención, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Editorial EASO; 2001.
  38. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR y Tognoni G (eds.). *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. En: <http://www.icf.uab.es/pem/docs/cap8.pdf> [acceso en septiembre de 2008].

- 
39. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tecnovigilancia. En: <http://www.anmat.gov.ar/tecmed/tvg.htm> [acceso en septiembre de 2008].
  40. Organización Mundial de la Salud. Seguridad de los medicamentos, Nota descriptiva, N° 293; 2005. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/> [acceso en septiembre de 2008].
  41. Adverse Reaction Terminology WHO-ART. En: <http://www.unc-products.com/graphics/3149.pdf> [acceso en septiembre de 2008].



---

## SIGLAS E ABREVIATURAS

**AERS:** *Adverse Event Reporting System* (Sistema de Notificação de Eventos Adversos, FDA)

**ANMAT:** Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (Argentina)

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil)

**DCI:** Denominação Comum Internacional

**EMA:** *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos)

**ESAVI:** eventos supostamente atribuíveis à vacinação, fichas utilizadas para notificar reações adversas atribuíveis às vacinas

**FDA:** *Food and Drug Administration* (Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos)

**FEDRA:** Banco de Dados de Reações Adversas do Sistema de Farmacovigilância da Espanha

**INVIMA:** Instituto Nacional de Vigilância Médica e Alimentos (Colômbia)

**RAM:** Reação adversa aos medicamentos

**OMS (WHO):** Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*)

**OPAS (PAHO):** Organização Pan-Americana da Saúde (*Pan-American Health Organization*)

**UMC:** *Uppsala Monitoring Center* (Centro de Monitoramento de Uppsala)

**VAERS:** *Vaccine Adverse Event Reporting System* (Sistema de Notificação de Reações Adversas às Vacinas).

**WHO** (*vide* OMS)

**WHO–ART (*The WHO Adverse Reaction Terminology*):** dicionário da OMS de terminologia de reações adversas aos medicamentos.



## ANEXO I. INDICADORES DE AVALIAÇÃO DO PROJETO DE AGÊNCIAS DE REFERÊNCIA DA REGIÃO DAS AMÉRICAS E GUIA DE IMPLEMENTAÇÃO

FARMACOVIGILÂNCIA		
1. Bases legais	Resposta, com as respectivas evidências	Sugestões
1.1. Existem disposições legais sobre a vigilância pós-registro da segurança dos produtos farmacêuticos.		
1.2. As disposições legais exigem que a autoridade reguladora nacional implemente um sistema de vigilância para compilar informação útil em farmacovigilância, para avaliar esta informação e tomar as decisões apropriadas.		
1.3. Existem disposições legais a serem cumpridas pelos os detentores de autorização de comercialização no tocante ao registro, à compilação e manutenção de dados, a avaliação e o monitoramento dos reações/ eventos adversos e a notificação dos mesmos à autoridade reguladora nacional em condições específicas.		
1.4. As disposições legais exigem que os produtores, distribuidores, importadores e exportadores notifiquem as reações ou eventos adversos ao detentor do registro e à autoridade reguladora nacional, sob condições específicas.		
1.5. As disposições legais estabelecem que os profissionais da saúde relatem as reações ou os eventos adversos aos detentores dos registros ou à autoridade reguladora nacional ou outra autoridade encarregada.		

## FARMACOVIGILÂNCIA

1.6. Existem requisitos específicos para a notificação assuntos de segurança relacionados com categorias específicas de produtos (vacinas, produtos biológicos, etc.).		
1.7. Existem requisitos específicos a serem cumpridos pelos detentores dos registros, fabricantes, distribuidores e atacadistas para designar uma pessoa capacitada responsável pelo monitoramento da segurança pós-registro.		
1.8. Existem disposições legais para definir a terminologia utilizada, como, por exemplo, evento adverso, reação adversa, evento adverso graves, etc.		
1.9. As disposições legais estabelecem o prazo máximo ou a periodicidade—ou ambos—para se informar sobre eventos adversos.		
1.10. Existem requisitos específicos para as instituições de saúde (clínicas, hospitais, etc.) para designar uma pessoa encarregada do monitoramento da segurança pós-registro.		
<b>2. Diretrizes e guias</b>	<b>Resposta, com as respectivas evidências</b>	<b>Sugestões</b>
2.1. Existem guias sobre o monitoramento da segurança pós-registro, o relatório e o formato que devem ser usados.		
2.2. Existem guias sobre a classificação de eventos relacionados com a segurança.		
2.3. O guia sobre relatórios de segurança se refere à avaliação científica da relação risco-benefício dos medicamentos.		

FARMACOVIGILÂNCIA		
2.4. Existem diretrizes que definem os conhecimentos científicos e o treinamento adequado às pessoas qualificadas e dos pontos focais responsáveis pela farmacovigilância.		
2.5. Existem guias sobre o critério para determinar os prazos e meios para notificação de eventos adversos (grave, esperado, etc.).		
3. Organização e estrutura	Resposta, com as respectivas evidências	Sugestões
3.1. As atividades de vigilância são organizadas e adotadas no país no âmbito central.		
3.2. As atividades descentralizadas a outras agências ou autoridades seguem as mesmas normas, guias e procedimentos.		
3.3. No caso de descentralização, está estabelecido e implantado um mecanismo de intercâmbio de informações para que a organização descentralizada receba solicitações ou diretivas da autoridade central e ao mesmo tempo possa se reportar a esta.		
3.4. Os mecanismos permitem a cooperação e a colaboração apropriada entre as organizações descentralizadas.		
4. Procedimentos internos	Resposta, com as respectivas evidências	Sugestões
4.1. A informação externa (fontes de informação e materiais de referência) para a tomada de decisões sobre reações adversas a medicamentos e do monitoramento da segurança está facilmente disponível.		
4.2. Existem procedimentos documentados na autoridade reguladora nacional para registrar e avaliar os relatórios diários de reações adversas.		

## FARMACOVIGILÂNCIA

4.3. Existem procedimentos documentados na autoridade reguladora nacional para analisar as tendências de segurança para a detecção de sinais.		
4.4. Foi estabelecido um sistema para a priorização dos sinais de segurança de acordo com o efeito sobre a saúde pública e para demonstrar que os problemas de alto risco são investigados imediatamente ou em uma primeira instância.		
4.5. Foi estabelecido um sistema de seguimento interno (legal ou não) para seguir os prazos programados no processo.		
4.6. A falta de eficácia devido a medicamentos sob suspeita de ser falsificados é prevista durante o processo de avaliação.		
4.7. Há procedimentos documentados para a tomada de decisões e para definir as ações recomendadas a ser tomadas pela autoridade reguladora nacional, pelo fabricante ou por outros interessados diretos.		
4.8. A autoridade reguladora nacional organiza regularmente campanhas para promover a adesão à vigilância.		
4.9. Os consumidores estão envolvidos no programa de monitoramento da segurança.		
<b>5. Recursos humanos e outros</b>	<b>Resposta, com as respectivas evidências</b>	<b>Sugestões</b>
5.1. Existe pessoal idôneo (no tocante à educação, experiência e capacitação) para executar as atividades de monitoramento segurança.		
5.2. Foram adotadas medidas de controle de qualidade documentadas, como a revisão por pares.		

FARMACOVIGILÂNCIA		
5.3. Há especialistas externos participando na avaliação da informação sobre segurança transmitida pela rede de vigilância.		
5.4. Existe um comitê consultivo de especialistas que participa da revisão da informação sobre segurança transmitida pela rede de vigilância.		
6. Registros e resultados	Resposta, com as respectivas evidências	Sugestões
6.1. A informação sobre segurança recolhida é utilizada para tomar ou modificar decisões regulatórias sobre autorizações de comercialização originais (agregando informação, restringindo o uso, retirando produtos, etc.).		
6.2. A autoridade reguladora nacional mantém a informação/banco de dados sobre eventos de segurança notificados e ações tomadas. A terminologia utilizada é a recomendada pela OMS.		
6.3. A autoridade reguladora nacional mantém um arquivo de cada reação adversa a medicamentos, com a documentação comprobatória.		
6.4. O banco de dados permite à autoridade reguladora nacional avaliar e interpretar os sinais de segurança (cálculo de taxa de incidência, avaliação de causalidade).		
7. Disponibilidade da informação	Resposta, com as respectivas evidências	Sugestões
7.1. A informação sobre as reações adversas aos medicamentos e sobre as medidas tomadas a respeito do monitoramento da segurança é divulgada ao público, inclusive em avisos sobre segurança.		

---

## GUIA DE APLICAÇÃO DE INDICADORES

**Orientação prática para conduzir uma revisão de sistemas reguladores de medicamentos.** (Baseada na ferramenta de coleta de dados da OMS para as revisões de sistemas reguladores de medicamentos.)

Documento de trabalho adaptado conforme os requisitos do Projeto de Autoridades Reguladoras Nacionais de Referência da OPAS. Documento-base: *Practical guidance for conducting a review* (baseado na *WHO data collection tool for the review of drug regulatory systems*).

### Farmacovigilância

Objetivos:

- Avaliar a estrutura da organização para coletar informação.
- Avaliar a segurança dos produtos farmacêuticos e adotar as decisões necessárias.

O principal objetivo deste guia anexo é avaliar a vigilância das reações adversas como indicadores da segurança dos medicamentos. Para tal, deve-se estabelecer um sistema eficaz de notificação. Às autoridades reguladoras nacionais, recomenda-se compilar, analisar e avaliar a informação sobre as reações adversas aos medicamentos notificadas e adotar as decisões pertinentes.

A abrangência e a extensão da farmacovigilância devem estar claramente definidas na legislação, nas regulamentações e nas diretrizes a seguir. Um comitê consultivo será constituído dentro da autoridade reguladora e ficará encarregado de supervisionar os responsáveis pela revisão dos relatórios sobre reações adversas.

Compete aos governos nacionais fornecer os recursos que permitam o estabelecimento de seu mecanismo próprio de notificação de reações adversas e lançar mão da capacidade regulatória de usar a informação compilada. Inicialmente, devem fixar os requisitos dos relatórios em função da estrutura organizacional habilitada, prevendo a futura ampliação dos requisitos de notificação para instaurar um procedimento de registro formal quando for desenvolvida uma estrutura mais sofisticada.

O vínculo com outros órgãos internacionais e com as autoridades reguladoras de outros países é indispensável para adquirir, compartilhar e trocar informação pertinente sobre a segurança dos medicamentos e para embasar o processo decisório sobre as medidas mais apropriadas.

A própria autoridade reguladora ou outra organização sob seu controle também deve realizar programas de treinamento para promover a farmacovigilância entre os profissionais da saúde.

### A. EMBASAMENTO LEGAL

Os avaliadores devem revisar os requisitos legais vigentes e determinar se as regulamentações apropriadas foram promulgadas.

A legislação deve contemplar sanções, multas e remédios judiciais adequados e proporcionais para imposição em caso de violações da legislação vigente.

### B. DIRETRIZES

Os avaliadores devem revisar os documentos de orientação publicados para os diferentes tipos de agentes e entidades envolvidas e determinar se estão adequados à legislação e às regulamentações vigentes. Quando diferentes organizações estão envolvidas, as funções e as responsabilidades de cada uma deverão ser mencionadas clara e precisamente. Ademais, deve-se comprovar se há coerência com as orientações da OPAS/OMS e assinalar quaisquer diferenças observadas.

### C. ORGANIZAÇÃO E ESTRUTURA

Os avaliadores devem definir: a estrutura organizacional que levará a cabo esta função reguladora; as características da função (delegada ou descentralizada); e, em particular, seu nível operacional (central, regional ou local). Se diferentes organizações atuarem em diferentes níveis do Estado, os avaliadores devem revisar a conexão

---

entre elas, dando especial atenção às modalidades como o intercâmbio de informações se estabeleceu e é administrado.

Para determinar o nível de farmacovigilância no que diz respeito aos indicadores de sistemas de atenção à saúde, os avaliadores podem usar o número de contatos dentro do país e o número total de reações adversas notificadas.

#### **D. PROCEDIMENTOS INTERNOS**

Os avaliadores devem revisar os procedimentos, levando em conta os resultados esperados, seu nível de detalhe e conveniência quanto à capacitação oferecida e às medidas aplicadas para verificar as atividades descritas; em particular, sua coerência com a orientação, com as regulamentações e com a legislação vigentes. No contexto de farmacovigilância, deve-se prestar especial atenção aos atrasos dos fabricantes e aos prazos por eles aplicados, assim como às instâncias administrativas, intermediárias e centrais, para transmitir, investigar e avaliar informação. Além disso, deve-se avaliar em que medida a inspetoria intervém no controle das práticas de farmacovigilância e, principalmente, se as inspeções realmente estão sendo realizadas. Os seguintes indicadores podem ser usados para medir o nível de vigilância da autoridade reguladora nacional:

- Número de estabelecimentos inspecionados para fins de farmacovigilância no ano de referência.
- Média de dias de execução por estabelecimento para inspeção de campo.

#### **E. RECURSOS HUMANOS E OUTROS**

A avaliação de recursos humanos deve ser centrada em aspectos quantitativos e qualitativos. No aspecto quantitativo, os avaliadores poderão usar os seguintes indicadores a fim de determinar se estão sendo empregados os recursos humanos adequados para levar a cabo as atividades planejadas:

- Carga de trabalho para as funções realizadas com os seguintes indicadores: número de reações adversas notificadas e relatórios periódicos revisados.
- Quantidade de pessoal científico envolvido.
- Trabalho acumulado ou atrasos gerados (carga de trabalho comparada com o número de decisões tomadas).
- Quantidade de pesquisas realizadas.
- Total de cartas de advertência ou notificações de segurança geradas.
- Número médio de dias decorridos até que a autoridade reguladora nacional tome uma decisão.

Os avaliadores devem revisar se o pessoal envolvido nos processos de vigilância é plenamente competente, principalmente com relação às seguintes áreas:

- Toxicologia experimental.
- Estudos em animais.
- Estudos *in vitro*.
- Farmacologia clínica.
- Farmacoepidemiologia.
- Utilização de medicamentos.
- Estatísticas e epidemiologia.

Se especialistas externos ou um comitê de assessoria técnica participarem deste processo regulatório, os avaliadores devem se referir às perguntas aplicáveis no Capítulo 3.8 do documento original, que se encontra apenas resumido aqui.

#### **F. REGISTROS E RESULTADOS**

Os avaliadores devem revisar como a informação recolhida durante os processos de registro e classificação de notificações é administrada e que classe de informação é registrada e arquivada pelo órgão de farmacovigilância.

---

Ao revisar os procedimentos internos da organização, os avaliadores devem verificar os registros gerados e comprovar seu conteúdo. Os objetivos internos, o planejamento futuro e os prazos projetados devem ser confirmados pela revisão das evidências. Também devem verificar se os resultados deste processo foram usados como subsídio para procedimentos relacionados, como a autorização de comercialização ou as inspeções regulatórias.

#### **G. DISPONIBILIDADE DA INFORMAÇÃO**

Os avaliadores devem revisar a informação que está publicamente disponível, se os meios usados (página eletrônica, boletim oficial ou outro boletim da autoridade reguladora nacional) são apropriados e se a informação é mantida e atualizada com regularidade.

Evidência documental a ser estudada:

- Regulamentos, leis, decretos.
- Procedimentos internos e registros.
- Formato das notificações de reação adversa iniciais e subsequentes.
- Formato para intercâmbio de informações com outras autoridades reguladoras nacionais e com a OMS.
- Lista de pessoal e de suas qualificações.

#### **BIBLIOGRAFIA**

World Health Organization. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. Geneva: WHO; 2002.

The Uppsala Monitoring Centre/World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products: Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. The Uppsala Monitoring Centre; 2000.

World Health Organization. The importance of pharmacovigilance-safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO; 2002.

World Health Organization. The safety of medicines in public health programs: Pharmacovigilance an essential tool. Geneva: WHO; 2006.

Consumer reporting of adverse drug reactions. WHO drug information. 2000;14(4).

World Health Organization. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva: WHO; 2004.

## ANEXO II. MODELO DE FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA

Dados do paciente (é necessário informar ao menos as iniciais, para evitar notificação dupla)

Nome/ iniciais		Idade		Peso		Altura		Sexo		Hospitalizado? (Sim-Não)	
-------------------	--	-------	--	------	--	--------	--	------	--	-----------------------------	--

Os dados do paciente serão tratados de forma confidencial em todos os casos

Breve descrição do evento adverso	
-----------------------------------	--

Breve descrição do quadro clínico do paciente	
---	--

Exames complementares pertinentes (com datas)	
---	--

Condições médicas pertinentes	
-------------------------------	--

Medicamento ou fármacos (colocar em primeiro lugar o agente suspeito)

Designação genérica	Nome comercial	Dose diária	Via	Início (data)	Fim (data)	Finalidade terapêutica	Nº doses recebidas

Desfecho:

Recuperado(a)	<input type="checkbox"/>	A interrupção ou redução da dose do medicamento suspeito causou redução ou desaparecimento do evento adverso?	Sim	Não
Recuperado(a) c/sequelas	<input type="checkbox"/>	A reexposição ao fármaco gerou a mesma reação adversa ou reação semelhante?		
Não recuperado(a)	<input type="checkbox"/>	<p>Data de surgimento do evento: ____ / ____ / ____</p> <p>Data desta notificação: ____ / ____ / ____</p>		
Desconhecido	<input type="checkbox"/>			
Exigiu ou prolongou hospitalização	<input type="checkbox"/>			
Malformação	<input type="checkbox"/>			
Risco de vida	<input type="checkbox"/>			
Fatal (data do óbito)	<input type="checkbox"/>			

Estes dados são confidenciais (somente para contato com os notificadores)

Nome ou iniciais do notificador			
Local de trabalho			
Profissão		Endereço	
Tel/Fax		Correio eletrônico	
Cidade	Estado	CEP	

## INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO DA FICHA DE FARMACOVIGILÂNCIA

**Nome do paciente:** podem-se indicar só as iniciais.

**Peso: em quilogramas.** Considerar dois algarismos decimais em crianças.

**Altura:** em metros e centímetros. Este dado é importante quando se trata de crianças ou adolescentes e também na aplicação de medicamentos de uso oncológico.

**Idade:** em anos. Caso o paciente afetado seja criança menor de 2 anos, deve-se expressar a idade em meses e informar a data de nascimento para maior clareza. Em se tratando de malformações congênitas, informar a idade e o sexo do bebê no momento da detecção, além da idade da mãe.

**Sexo:** usar a letra F se feminino e a letra M se masculino.

**Descrição do quadro clínico:** mencionar a doença de base e toda história pregressa relevante.

**Descrição do evento adverso:** indicar os sinais e os sintomas do episódio que motivou a notificação, mesmo quando se tratar de uma reação adversa conhecida.

---

Caso se trate de malformação congênita, precisar o momento da gravidez em que ocorreu o efeito.

A falta de resposta terapêutica a um medicamento deve ser comunicada como evento adverso.

Nos casos de falha terapêutica, é importante incluir mais dados do medicamento (como marca comercial, número de lote e data de vencimento).

**Medicamento ou fármaco:** indicar em primeiro lugar o fármaco suspeito, designação genérica dos princípios ativos (Denominação Comum Internacional) e comercial.

Informar todos os demais fármacos utilizados pelo paciente, inclusive os de automedicação.

*Obs.:* São considerados medicamentos as vacinas, os medicamentos de venda livre, os radiofármacos, as plantas medicinais, as fórmulas magistrais (manipulados), os medicamentos homeopáticos e os gases medicinais.

**Indicar a dose diária.** Em pediatria, indicar por kg de peso. Indicar a via de administração: oral, intramuscular, endovenosa, etc.

**Finalidade terapêutica:** indicar o agravo ou sintoma que motivou o uso da medicação.

## CONSIDERAÇÕES SOBRE A REAÇÃO

**Desfecho:** uma vez apresentada a reação, qual foi o resultado final? Marcar com um “x” as diferentes situações.

Indicar se a reexposição ao fármaco gerou a mesma reação adversa ou reação semelhante.

Os efeitos adversos ocasionados por dispositivos médicos (cateteres, etc.) devem ser comunicados.

**Dados do profissional notificador:** podem ser só as iniciais e o indispensável para permitir comunicação e alguma consulta, caso necessário.

*Obs.:* o formulário anterior corresponde a um modelo de notificação de eventos adversos. Portanto, não se pretende impor seu uso como única opção, mas sim indicar os principais dados que devem ser incluídos na notificação.



## ANEXO III. ALGORITMO DE NARANJO E COLS. E ALGORITMO DE CAUSALIDADE DA ADMINISTRAÇÃO DE ALIMENTOS E MEDICAMENTOS DOS ESTADOS UNIDOS (FDA)

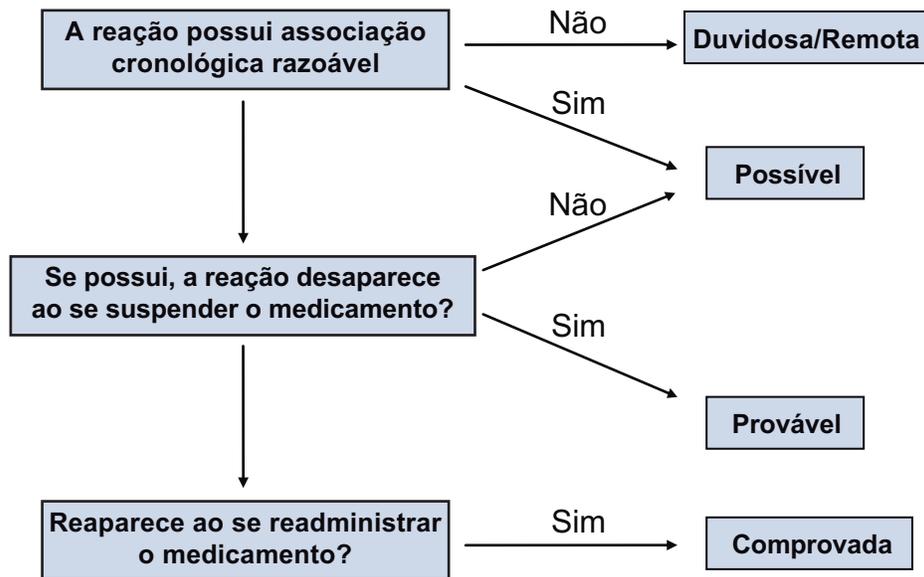
### ALGORITMO DE NARANJO

	Sim	Não	Não sei	Pontos
1. Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0	
3. Houve melhora quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0	
4. A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (diferentes do fármaco) que poderiam ter causado esta reação?	-1	+2	0	
6. A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	+1	0	
7. O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	+1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	+1	0	0	
9. O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0	
10. A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+1	0	0	
<b>PONTUAÇÃO TOTAL</b>				

*Fonte:* Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

Pontuação: Definida: 9 ou mais pontos. Provável: 5 a 8 pontos. Possível: 1 a 4 pontos. Duvidosa: 0 ou menos.

## ALGORITMO DE CAUSALIDADE DA FDA



## ANEXO IV. RESUMO DE RESPONSABILIDADES EM FARMACOVIGILÂNCIA

<i>Pacientes, público</i>	<p>Cumprir o tratamento prescrito e notificar os eventos adversos aos profissionais da saúde e a outros agentes de saúde com os quais tiverem contato.</p>
<i>Profissionais de saúde</i>	<p>Diagnosticar os eventos adversos.</p> <p>Manejar os eventos adversos.</p> <p>Encaminhar os pacientes com eventos adversos graves e muito graves aos hospitais de referência para tratamento e diagnóstico.</p> <p>Realizar uma avaliação de causalidade básica.</p> <p>Notificar toda suspeita de reação adversa grave ou inesperada e problemas relacionados com o uso de medicamentos.</p> <p>Enviar tal informação o mais rápido possível ao centro local ou nacional correspondente, mediante uso do formulário amarelo.</p> <p>Conservar a documentação clínica das reações adversas a medicamentos.</p> <p>Cooperar com os responsáveis técnicos do sistema nacional de farmacovigilância.</p> <p>Manter-se informado sobre os dados de segurança relativos aos medicamentos que habitualmente prescreva, dispense, ou administre.</p> <p>Educar os pacientes.</p> <p>Prevenir erros.</p> <p>Promover o uso racional de medicamentos.</p> <p>Seguir os protocolos e diretrizes terapêuticas.</p> <p>Comunicar-se com os pacientes e com o público.</p> <p>Comparecer a reuniões para receber retorno do centro de farmacovigilância relevante.</p> <p>Agir como indicado pelo centro local de farmacovigilância.</p>
<i>Hospitais e outros centros de atendimento não ambulatorial</i>	<p>Distribuir os formulários de notificação para todos os profissionais de saúde do hospital.</p> <p>Receber, avaliar, e processar as notificações de suspeita de reações adversas que lhes cheguem dos profissionais do hospital.</p> <p>Junto ao notificador, completar a informação que não estiver disponível e for necessária.</p> <p>Definir as notificações válidas e passá-las ao centro coordenador. Em casos de óbito ou reações graves ocorridas no hospital, enviar a informação ao centro coordenador em no máximo 24 horas.</p> <p>Manter a confidencialidade dos dados pessoais do paciente e do notificador.</p> <p>Revisar e depurar as notificações recebidas para evitar duplicidade.</p> <p>Aprofundar e revisar a literatura científica disponível. Propor e desenvolver estudos farmacoepidemiológicos em seu hospital, para avaliar o perfil de segurança dos medicamentos.</p> <p>Responder aos pedidos de informação a respeito de reações adversas feitos pelos profissionais do hospital.</p> <p>Respeitar as normas e procedimentos estabelecidos pelas autoridades de saúde do país.</p> <p>Fornecer <i>feedback</i> aos notificadores.</p>

*Centros locais de farmacovigilância*

- Liderar a equipe de farmacovigilância de sua região.
- Implementar, desenvolver e potencializar as notificações em seu âmbito territorial.
- Receber, avaliar e processar as notificações em seu âmbito territorial.
- Enviar notificações de suspeitas de reações adversas graves ao centro coordenador do sistema nacional de farmacovigilância no prazo máximo de 10 dias corridos.
- Imprimir e distribuir formulários de notificação.
- Documentar e validar informação sobre notificações, verificando sua autenticidade e coerência com os originais.
- Manter a confiabilidade dos dados relativos a notificações.
- Manter a confidencialidade dos dados pessoais do paciente e do notificador.
- Responder rápida e corretamente às notificações aos profissionais, estimulando sua participação.
- Arquivar e armazenar todas as notificações de forma segura.
- Desenvolver métodos para obtenção precoce de sinais ou alertas.
- Contribuir para o avanço da ciência.
- Responder aos pedidos de informação feitos por profissionais e autoridades sanitárias.
- Promover e participar na formação de profissionais de saúde.
- Participar das reuniões do sistema nacional de farmacovigilância.
- Estabelecer um sistema de garantia da qualidade que assegure as boas práticas de farmacovigilância.
- Coordenar e completar a pesquisa de eventos adversos.
- Notificar os eventos adversos e os detalhes do seguimento ao centro coordenador como responsável pelo sistema nacional de farmacovigilância.
- Avaliar a relação de causalidade.
- Tomar as decisões sobre medicamentos no âmbito local.
- Tomar decisões conforme aconselhado pelo comitê de especialistas de segurança.
- Treinar e supervisionar as equipes de saúde e centros locais.

*Centro nacional de farmacovigilância*

- Atuar como centro de referência em farmacovigilância.
- Receber, avaliar, codificar e carregar no banco de dados as notificações enviadas pelos laboratórios farmacêuticos.
- Zelar pela segurança e confidencialidade dos dados e de sua integridade durante os processos de transferência de dados.
- Coordenar as atividades dos centros periféricos.
- Cuidar para que toda notificação de suspeita de reação adversa grave ocorrida no território nacional seja registrada e comunicada o mais rápido possível.
- Administrar o banco de dados do sistema nacional de farmacovigilância.
- Garantir a qualidade do banco de dados.
- Desenvolver métodos para obtenção precoce de sinais de alerta.
- Coordenar o acompanhamento das publicações de reações adversas ocorridas.
- Zelar para que os dados das notificações recebidas se conformem às Boas Práticas de Farmacovigilância.
- Estabelecer contatos com centros nacionais de Farmacovigilância de países vizinhos.
- Atuar como centro nacional de referência no Sistema Internacional de Farmacovigilância da OMS.
- Transmitir medidas urgentes motivadas por um problema de segurança aos comitês terapêuticos e a todos os organismos competentes.
- Realizar estudos destinados a avaliar a segurança dos medicamentos.
- Promover a informação e formação da Farmacovigilância em todos os serviços de saúde do país.
- Instrumentar o retorno dos resultados das notificações aos notificadores (profissionais de saúde), já que eles são os pilares do sistema de farmacovigilância.

<p><i>Comitê de especialistas</i></p>	<p>Avaliar a relação risco-benefício de medicamentos e emitir recomendações quando necessário.</p> <p>Propor estudos e pesquisas em matéria de farmacovigilância.</p> <p>Colaborar na coordenação, planejamento e desenvolvimento do sistema de farmacovigilância na avaliação de estudos pós-registro.</p> <p>Prestar assessoria técnica.</p>
<p><i>Laboratório farmacêutico</i></p>	<p>Informar toda suspeita de reação adversa grave recebida de um profissional de saúde.</p> <p>Manter registro detalhado de todas as suspeitas de reações adversas.</p> <p>Designar e ter à sua disposição um profissional qualificado responsável pelas tarefas de farmacovigilância.</p> <p>Propor modificações na ficha técnica, embalagem e bula do produto conforme necessário.</p> <p>Garantir um sistema de arquivo que permita conservar a documentação.</p> <p>Estabelecer um programa de auditorias.</p>
<p>Autoridade reguladora nacional</p>	<p>Desenvolver políticas e planos de ação nacionais.</p> <p>Criar um sistema nacional de farmacovigilância.</p> <p>Designar e criar um centro oficial coordenador.</p> <p>Notificar e administrar as suspeitas de reações adversas.</p> <p>Elaborar e revisar relatórios periódicos de segurança.</p> <p>Realizar a avaliação contínua da relação risco-benefício durante o período de pós-registro dos medicamentos.</p> <p>Estabelecer critérios de identificação e avaliação da gravidade dos sinais ou alertas.</p> <p>Supervisionar os estudos de segurança pós-registro.</p> <p>Realizar revisão periódica da literatura científica sobre reações adversas espontâneas aos medicamentos autorizados.</p> <p>Cooperar com os centros de farmacovigilância em temas de segurança de medicamentos.</p> <p>Verificar que os laboratórios farmacêuticos tenham programas de seguimento dos medicamentos.</p> <p>Verificar as atividades de farmacovigilância dos laboratórios farmacêuticos.</p> <p>Inspecionar a conformidade às boas práticas de farmacovigilância pelos laboratórios farmacêuticos.</p>



ISBN 978-92-75-13160-2



9 789275 131602