

## **A FARMACOVIGILÂNCIA E A ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: DIÁLOGO POSSÍVEL E NECESSÁRIO**

Pharmacovigilance and primary health care: possible and necessary dialogue

Cibele Dresch\*

\*farmacêutica, especialista em Saúde da Família, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Social.

Endereço para correspondência: Rua Francisco Ferrer, 461, apto 08, Bairro Rio Branco, Porto Alegre - RS. CEP: 90420-140 – *E-mail: cibeled@terra.com.br* - Telefones: (51)3331-7974

e(51)3345-2976

### **RESUMO**

A farmacoepidemiologia compreende tanto o estudo do uso, quanto o dos efeitos dos medicamentos nas populações, e a farmacovigilância é um de seus componentes. A farmacovigilância engloba as atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamento. O objetivo do presente trabalho é conhecer como a farmacovigilância está sendo implementada no Brasil, especialmente no nível da atenção primária à saúde, assim como no contexto internacional. É destacada a atuação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos e do Projeto Hospitais Sentinela, o qual subsidia a ANVISA nas ações de vigilância de produtos comercializados e de sua regularização no mercado. Também salienta-se a existência dos Centros de Informação sobre Medicamentos e dos Serviços de Informação sobre Medicamentos, e sua contribuição para o uso racional dos mesmos. No nível da atenção primária à saúde, verificou-se a realização de algumas iniciativas na área da farmacovigilância, como a implantação do Programa Estadual de Redução de Iatrogenias (PERI), no Estado de São Paulo, a capacitação dos profissionais de saúde cubanos e a criação de bases de dados para a realização de estudos farmacoepidemiológicos. No entanto, um dos maiores problemas enfrentados é o da subnotificação das reações adversas aos medicamentos. Apesar das iniciativas realizadas, ainda são necessários importantes avanços na área da farmacovigilância, tanto em nível de Brasil, quanto no nível da atenção primária à saúde.

**Palavras-chave:** Farmacoepidemiologia; Cuidados Primários de Saúde; Vigilância de Produtos Comercializados.

### **ABSTRACT**

Pharmacoepidemiology covers the study of the use and the effects of medication in the population, and pharmacovigilance is one of its components. Pharmacovigilance includes the activities of detection, evaluation, understanding and prevention of adverse effects or of any other problem related with medication. The objective of the present paper is to study how pharmacovigilance is being implemented in Brazil, especially at the primary health care level, as well as in the international context. The work of the National Agency of Health Surveillance (ANVISA) is highlighted, with focus on the creation of the National Drug Monitoring Center and of the Sentinel Hospital Project, which subsidizes ANVISA in its post-marketing product surveillance and the regularization of these products on the market. The existence of the Medication Information Centers and of the Medication Information Services and their contributions towards the rational use of medication also draw our attention. At the

primary health care level, a number of initiatives were observed in the area of pharmacovigilance, such as the implementation of the State Iatrogenicity Reduction Program (PERI) in the State of São Paulo, Cuban health professional training and the creation of data bases for pharmaco-epidemiological studies. However, one of the largest problems faced is the under-reporting of adverse drug reactions. In spite of the initiatives already accomplished, much remains to be done in the area of pharmacovigilance, both at the country level, and at the primary health care level.

**Key words:** Pharmacoepidemiology; Primary Health Care; Product Surveillance, Postmarketing .

## INTRODUÇÃO

Os medicamentos se tornaram, no século XX, uma importante ferramenta terapêutica nas mãos dos profissionais da saúde, sendo responsáveis por parte significativa da melhoria da qualidade e da expectativa de vida da população. No entanto, para que a farmacoterapia tenha êxito e produza os resultados esperados, é indispensável que os medicamentos tenham qualidade, segurança, eficácia e que sejam prescritos e utilizados adequadamente. (MARIN et al., 2003)

A ocorrência de reações adversas aos medicamentos constitui-se em fator intrínseco ao próprio uso do fármaco. Quando um medicamento é comercializado, dispõe-se, de uma maneira geral, de dados suficientes para assegurar que, junto a uma atividade farmacológica específica, que lhe confere propriedades terapêuticas, possui uma margem de segurança aceitável.(ARRAIS, 1996) Os ensaios clínicos aos quais são submetidos os medicamentos antes de sua comercialização não são capazes de detectar reações adversas de ocorrência rara, bem como aquelas associadas à administração prolongada do fármaco.

Marin et al. (2003, p. 298) afirmam:

É preciso levar em consideração o caráter restrito que normalmente possuem os ensaios clínicos. Isso acontece quanto à seleção dos pacientes, por exemplo, tornando impossível conhecer os efeitos dos fármacos sobre populações muito jovens ou muito idosas ou nas condições em que podem ocorrer mudanças farmacocinéticas, como a insuficiência renal e a insuficiência hepática, a gravidez ou no caso de distúrbios mentais. Impõe-se, portanto, a continuação da observação, do registro e dos estudos dos dados relativos a reações adversas que venham a ocorrer com o uso do medicamento após sua comercialização.

Logo, as conseqüências epidemiológicas e econômicas das reações adversas aos medicamentos são enormes.(ARRAIS et al., 2002) Segundo Hepler e Strand (1990), no ano de 1987, foram notificadas, nos EUA, aproximadamente doze mil mortes e quinze mil hospitalizações por Reações Adversas a Medicamentos (RAMs). Johnson e Bootman (1995) afirmam que a estimativa de custo anual relativo à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento

de RAM, nos Estados Unidos, é da ordem de 76,6 bilhões de dólares por ano. Já Bates et al. (1997), avaliando as reações adversas registradas em um hospital universitário americano com setecentos leitos, atribuíram um custo anual de 5,6 milhões de dólares a esses problemas, de forma que 50% dos gastos poderiam ser evitados, através da prevenção.

As ações de farmacovigilância podem modificar esse quadro, através das informações prestadas sobre o uso racional e seguro dos medicamentos e também por meio da educação dos profissionais para avaliação do benefício/risco no ato da prescrição. (ARRAIS et al., 2002)

Recentemente, a farmacovigilância foi definida como "*a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamento*" (World Health Organization – WHO, 2002, p. 8), tendo como principais objetivos: identificar os efeitos indesejáveis desconhecidos ou raros; quantificar o risco desses efeitos associados ao uso de determinados fármacos; identificar fatores de risco e mecanismos subjacentes aos efeitos indesejáveis; informar e educar os profissionais da saúde e, ainda, subsidiar as autoridades sanitárias na regulamentação dos medicamentos, facilitando o saneamento do mercado farmacêutico.

A farmacovigilância pode ser também traduzida como o monitoramento das reações adversas aos medicamentos (RAMs). (MARIN et al., 2003)

A farmacovigilância consiste, basicamente, em atividades de relato e registro de RAM, sua análise e estabelecimento de causalidade (ALVAREZ-REQUEJO et al., 1998; ROZENFELD, 1998). É uma avaliação sistemática.

De acordo com Marin et al. (2003), as informações sobre as reações adversas podem ser obtidas de três maneiras principais. Uma delas é o sistema de notificação espontânea a centros designados para efetuar recolhimento e análise; é o método mais empregado, de fácil implantação e adequado, na maior parte das situações de monitoramento. Outra forma são os estudos epidemiológicos clássicos, como os estudos analíticos tipo coorte (seguimento prospectivo ou retrospectivo de sujeitos durante o período da exposição até o desfecho) e caso-controle (parte-se do desfecho que se deseja estudar, investigando-se a exposição nos sujeitos que apresentaram e nos que não apresentaram o desfecho). Os estudos de coorte possibilitam a investigação de múltiplos desfechos, enquanto os de caso-controle, de múltiplas exposições. Outro modo de obter informações sobre reações adversas é utilizar várias técnicas epidemiológicas específicas, entre elas monitoramento intensivo de pacientes hospitalizados, *follow-up* de sinais, sistemas de monitoramento pós-*marketing*, sistema de *record linkage*, etc.

Essas requerem uma infra-estrutura mais especializada, têm maior custo de implantação e exigem treinamento de equipe de trabalho mais ampla.

A maioria dos programas internacionais incentiva somente a notificação de efeitos graves ou aqueles devidos a medicamentos novos.(MARIN et al., 2003) No entanto, na maioria dos grupos iniciantes nessa atividade, é importante que se incentive a notificação de toda reação adversa a medicamentos, comprovada ou suspeita.

A responsabilidade da notificação será delegada primeiramente a todos os profissionais de saúde, especialmente aos clínicos gerais, médicos especialistas e farmacêuticos; dentistas e enfermeiros também podem colaborar na notificação. A notificação por parte do paciente existe e é utilizada por alguns centros. Entretanto, é aconselhável que a informação passe pelo profissional de saúde.(MARIN et al., 2003)

A notificação da RAM consiste no preenchimento de uma ficha padrão impressa, geralmente de cor amarela, elaborada pela unidade ou sistema de saúde. Nessa ficha, constam campos, como: dados completos do paciente; histórico do paciente; medicamentos em uso pelo paciente, dose de cada um; tempo de tratamento até o aparecimento da reação; sintomas e efeitos; provas laboratoriais; dados complementares, como dieta e, ainda, identificação completa do notificador.

A ficha, depois de preenchida, é encaminhada ao Serviço de Farmácia ou à Comissão de Farmácia e Terapêutica da unidade. O profissional responsável passa, então, a verificar a validade das informações.

Posteriormente, é investigada a procedência da suspeita, o que é chamado de análise de causalidade. Essa análise consiste em consulta a fontes de informação sobre medicamentos, para tentar estabelecer ligação entre o que foi notificado e o que está relatado na literatura. (MARIN et al., 2003)

Com o caso analisado, passa-se a responder a perguntas que darão, através do conjunto das respostas, a possibilidade de classificar a reação em categorias. Conforme o grau de certeza das relações causais entre reações adversas e medicamento prescrito, a Organização Mundial da Saúde (OMS) distingue diversas categorias de causalidade: definida, provável, improvável, condicional, não-classificável. (ZANINI; CARVALHO, 2001)

Numa próxima etapa, o fármaco suspeito e a reação são codificados por meio de sistemas de classificação da OMS. Essa consiste em classificar o(s) fármaco(s) suspeito(s) pela classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC), a reação suspeita pela classificação *WHO Adverse Reaction Terminology* (ART) e a(s) doença(s) de base do paciente pelo Código Internacional de Doenças (CID).

A notificação já processada é enviada a um centro coletor regional ou nacional. Caso o país pertença ao Programa de Farmacovigilância da OMS, as notificações são encaminhadas a Uppsala, na Suécia, onde há um centro específico para congregar dados sobre RAM e divulgar novas informações. (MARIN et al., 2003)

Enquanto a notificação segue seu curso, é importante que os profissionais envolvidos com a farmacovigilância devolvam informação sobre os resultados da análise da causalidade que empreenderam aos profissionais que fizeram notificações. Isso pode ser feito através de boletins impressos, comunicação direta ou por outro veículo informativo. (MARIN et al., 2003)

Dessa forma, torna-se importante estudar tal assunto e, para tanto, o presente trabalho teve por objetivo conhecer como a farmacovigilância está sendo implementada no Brasil, especialmente no nível da atenção primária à saúde, assim como no contexto internacional.. Assim, foi revisado o que a ANVISA está realizando nessa área. Também foram identificadas a finalidade e as atividades desenvolvidas pelos Centros de Informação sobre Medicamentos (CIMs) e pelos Serviços de Informação sobre Medicamentos (SIMs). Além disso, foram revisadas formas de implantação da farmacovigilância no nível da atenção primária à saúde e identificadas dificuldades encontradas pelo sistema de notificação espontânea das reações adversas aos medicamentos, em especial no nível da atenção primária à saúde.

## **COMPREENDENDO E IMPLEMENTANDO A FARMACOVIGILÂNCIA: A APS COMO POSSÍVEL FOCO**

Em maio de 2001, foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMN), do Ministério da Saúde, sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM) da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), responsável pela implementação e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV). Conseqüentemente, o Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, localizado em Uppsala, na Suécia, credenciou o Brasil como 62º Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde, no Programa Internacional de Farmacovigilância. (ARRAIS et al., 2002)

A proposta da UFARM envolve a participação de Centros de Farmacovigilância Regionais, já implantados ou em implantação, Hospitais Sentinela e Médicos Sentinela. (ARRAIS, 2002)

O Projeto Hospitais Sentinela, criado pela Gerência de Vigilância em Serviços de Saúde da ANVISA, tem como principal objetivo construir, em todo o país, uma rede de hospitais preparados para notificar eventos adversos e queixas técnicas de produtos de saúde, insumos, materiais e medicamentos, saneantes, *kits* para provas laboratoriais e equipamentos médico-hospitalares em uso no Brasil. Essas informações integrarão o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária Pós-Comercialização, com o objetivo de subsidiar a ANVISA, nas ações de regularização desses produtos no mercado.(ANVISA, 2005)

Os hospitais sentinela são hospitais de grande e médio porte, que utilizam tecnologias médicas variadas e complexas e que possuem programas de residência médica.

Cada hospital da Rede Sentinela possui um gerente de risco, que é o elemento de ligação com a ANVISA. Esse gerente de risco articula as diversas áreas de apoio à assistência (Farmácia, Engenharia Clínica e Manutenção, Serviço de Hemoterapia, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, e outras), prevenindo eventos adversos, oriundos de produtos de saúde. (ANVISA, 2005)

Desde maio de 2003, os Gerentes de Risco Sanitário Hospitalar do Projeto Hospitais Sentinela e Colaboradores utilizam o Sistema de Informação de Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas relacionados a Produtos de Saúde (SINEPS), nas áreas de Farmacovigilância, Hemovigilância e Tecnovigilância.

A ANVISA também disponibiliza, na Internet, formulários de notificação de suspeita de reação adversa a medicamento. Um deles é destinado a usuários de medicamentos que preferam enviar a comunicação diretamente à ANVISA, sem o intermédio de um profissional de saúde. Outro é direcionado a profissionais da saúde, que podem tanto notificar suspeita de reação adversa a medicamento, quanto desvio da qualidade de medicamento. Ainda há um terceiro formulário destinado a indústrias farmacêuticas.

No entanto, a ANVISA não baixou nenhuma normativa legal, para melhor orientar a estruturação do sistema e harmonizar os procedimentos. Conforme Arrais (2002, p. 1478), *"é importante que a ANVISA revogue legislação da década de 70 e apresente nova resolução que normatize a implantação do novo SINFAV e, conseqüentemente, do Programa de Notificação de RAM e Desvios de Qualidade (Queixa Técnica)"*.

Outro aspecto importante a considerar na questão da farmacovigilância é a existência dos Centros de Informação sobre Medicamentos (CIMs) e dos Serviços de Informação sobre Medicamentos (SIMs). O Centro de Informação sobre Medicamentos é *"o local que reúne, analisa, avalia e fornece informações sobre medicamentos, visando ao seu uso racional"* (VIDOTTI et al., 2000a, p. 28). Os Serviços de Informação sobre Medicamentos (SIMs)

possuem a mesma função dos Centros, mas atendem a uma população mais específica, normalmente da unidade onde se encontram instalados, como o hospital (ARRAIS et al., 2002).

Segundo Arrais et al. (2002), entre as atividades desenvolvidas por um CIM/SIM, encontram-se: informação passiva, veiculada a partir de solicitação de informação por profissional de saúde, usuário de medicamento e autoridades da área da saúde (essa é a atividade fundamental do CIM/SIM); informação ativa, ou seja, produção de boletins, folhetos informativos, monografias e publicações científicas; promoção de palestras sobre o uso racional de medicamentos, farmacoepidemiologia, farmacovigilância (graduação e pós-graduação na área da saúde); divulgação de informações na mídia; formação e capacitação de recursos humanos, na área da informação sobre medicamentos.

De acordo com os mesmos autores, entre outras atividades do CIM/SIM, destacam-se: participação em programas de educação continuada em farmacoterapia; participação e suporte à Comissão de Farmácia e Terapêutica; desenvolvimento de atividades de educação ao paciente e à comunidade sobre o uso adequado dos medicamentos (genéricos, medicamentos controlados ou de venda livre, automedicação, preservação, conservação e armazenamento adequado); desenvolvimento, participação e cooperação em atividades de pesquisa em farmacoepidemiologia: estudos de utilização de medicamentos e farmacovigilância; análise crítica de material técnico-científico oriundo da indústria farmacêutica e, ainda, suporte de informação para subsidiar decisões da autoridade sanitária.

Ainda conforme Arrais et al. (2002, p.213), *"no desenvolvimento de suas atividades básicas, o CIM acaba tendo contato com situações de potencial ocorrência de RAM e, pela própria relação de confiança que estabelece com seus usuários, tem a facilidade de registrar essas ocorrências"*.

Com relação à informação passiva, os CIMs/SIMs atendem periodicamente solicitações de informações sobre a segurança dos medicamentos.(ARRAIS et al., 2002) Nos três primeiros anos de funcionamento do CIM da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, os efeitos secundários e reações adversas representaram 17,3% do total de perguntas efetuadas ao Centro, ocupando o segundo lugar nas solicitações de informações. (CASTRO et al., 1999)

Segundo Vidotti et al. (2000b, p. 1124), *"a rede brasileira de CIMs, de caráter não-hierarquizado, descentralizada, formada por CIMs autônomos integrados por um Protocolo de Cooperação, é denominada de Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (SISMED)"*.

Os CIMs/SIMs podem colaborar muito com o Sistema Nacional de Farmacovigilância, pois possuem recursos humanos treinados na área da informação sobre medicamentos, bibliografia específica abrangente e acesso a centros de documentação. Também estão em rede, o que agiliza o fluxo de informações. Outro fator importante é que alguns membros já receberam capacitação na área de farmacovigilância, promovida pelo Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde. (ARRAIS et al., 2002)

Os CIMs/SIMs podem participar do Sistema Nacional de Farmacovigilância sendo o notificador ou então sendo o próprio Centro de Farmacovigilância, local ou regional, que também notifica casos suspeitos. (ARRAIS et al., 2002)

Já no nível da atenção primária, deve haver fundamentalmente a sensibilização dos profissionais para aproximá-los da farmacovigilância. Esse trabalho pode ser feito através de contatos periódicos com os diversos profissionais e de distribuição de material informativo. Para que ele se realize, deve haver no setor um profissional devidamente capacitado. Também pode haver um local em que seja feita a centralização das notificações e a atividade de *feedback*.<sup>1</sup>

A Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, numa iniciativa pioneira, implantou, em agosto de 1998, um sistema que permite o controle do uso dos medicamentos e o conhecimento de seus efeitos sobre a saúde da população.

Após a implantação do programa de inspeção em indústrias farmacêuticas, visando à garantia da qualidade da produção, à construção de um sistema de informações referente ao registro dos medicamentos, ao cadastro de empresas farmacêuticas e às inspeções sanitárias realizadas, o Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo implementou um programa de farmacovigilância, tendo como objetivo a promoção do uso racional de medicamentos (CVS - SP, 2005a).

Dessa forma, a Secretaria de Saúde instituiu o Programa Estadual de Redução de Iatrogenias – PERI (Resolução 72, de 13/04/1998), coordenado pelo Centro de Vigilância Sanitária, cujos objetivos são: proceder à investigação epidemiológica das manifestações fármaco-iatrogênicas, operacionalizar o fluxo das notificações de reações adversas a medicamentos e promover a capacitação dos recursos humanos necessários para a execução do programa.

---

<sup>1</sup> Informação verbal obtida com o Prof. Paulo Arrais, do Centro de Informação sobre Medicamentos da Universidade Federal do Ceará, em 21 dez. 2004.

Para gerenciar o PERI, foi formada a Comissão Estadual de Controle de Iatrogenias (CECI), através da Resolução 132, de 21/07/1998. Essa comissão é composta por membros de importantes universidades e hospitais do Estado de São Paulo, além do Centro de Vigilância Epidemiológica e do Centro de Vigilância Sanitária (CVS - SP, 2005b).

Atualmente, fazendo parte do PERI e respondendo por todas as atividades que norteiam as reações adversas aos medicamentos, está o Setor de Farmacovigilância.

No nível da atenção primária à saúde, as reações adversas são identificadas e notificadas pelos profissionais de saúde pertencentes às Unidades Básicas de Saúde, através do preenchimento da Ficha de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos.

Essas fichas são encaminhadas às Direções Regionais de Saúde (DIR) de cada município, que as encaminhará ao Centro de Vigilância Sanitária (CVS), o qual fará a análise e consolidação desses dados e, posteriormente, encaminhará essas informações à CECI. Essas fichas também podem ser encaminhadas diretamente ao CVS.

A CECI, após a análise dessas informações, poderá alertar a população e os profissionais de saúde e fornecer subsídios ao Ministério da Saúde, para que as devidas providências sejam tomadas, e esse, por sua vez, informará à OMS (CVS - SP, 2005b).

O Setor de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo também reconhece que, de modo geral, os médicos desconhecem o tema "reações adversas" e suas implicações, bem como o procedimento a ser seguido frente a um paciente que apresente uma suspeita de reação adversa. O que pode contribuir para que isso aconteça é a falta de divulgação das atividades de farmacovigilância por quem as desenvolve. No caso da Administração Pública Estadual, o Centro de Vigilância Sanitária vem procurando divulgar as ações de farmacovigilância em periódicos de órgãos e entidades representativas de profissionais de saúde, sendo que a primeira divulgação ocorreu em agosto de 2001, no Jornal do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CVS - SP, 2005a).

A exemplo do que está ocorrendo em São Paulo, os outros estados (e municípios) também poderiam estruturar o seu próprio Programa de Farmacovigilância.

Em nível internacional, o Ministério da Saúde de Cuba estruturou, em 1996, uma rede de 169 farmácias municipais básicas. Cada uma delas é administrada por um farmacêutico e dirigida por um farmacoepidemiologista. As farmácias municipais básicas desenvolvem suas atividades de atenção primária à saúde. Desde 1998, farmacoepidemiologistas também foram nomeados para os 69 hospitais principais em Cuba. Juntos, eles constituem a Rede Nacional de Farmacoepidemiologia, coordenada pelo Centro para o Desenvolvimento de Farmacoepidemiologia (DIOGÈNE et al., 2003).

Segundo esses autores, os objetivos principais da Rede Nacional de Farmacoepidemiologia de Cuba são: disseminar informação precisa sobre os problemas na terapia medicamentosa aos profissionais de saúde; implementar atividades de educação continuada sobre o uso terapêutico de medicamentos; executar pesquisa na utilização de medicamentos e promover intervenções para melhorar o uso de medicamentos.

As atividades do Centro para o Desenvolvimento de Farmacoepidemiologia são: atualização da lista de medicamentos essenciais, desenvolvimento de guias de prática clínica, acompanhamento do consumo de medicamentos, controle do sistema de farmacovigilância e coordenação da distribuição de medicamentos em colaboração com a Indústria Farmacêutica Nacional. (DIOGÈNE et al., 2003)

Em 1995, um Guia Terapêutico para Atenção Primária à Saúde foi distribuído a 30000 médicos. Desde 1998, a cada seis anos, boletins para o tratamento de problemas comuns de saúde são editados.

Em 1997, um curso de Farmacoepidemiologia de dois anos foi organizado pelo Centro para o Desenvolvimento de Farmacoepidemiologia de Cuba, em colaboração com a Escola Nacional de Saúde Pública e Fundação Instituto Catalão de Farmacologia, em Barcelona, na Espanha. Até o momento, 576 médicos de família foram graduados em farmacoepidemiologia e diferentes cursos de educação continuada têm sido desenvolvidos por todo o país. (DIOGÈNE et al., 2003)..

Ainda quanto às atividades desenvolvidas em Cuba, na área da Farmacoepidemiologia, estes autores relatam:

Em 1999 um serviço de consulta terapêutica foi estruturado: 79 inquéritos foram feitos naquele ano e 179 no ano de 2000. Além disso, no final do ano de 2000, três guias de prática clínica (sobre hipertensão, infecções do trato respiratório superior e do trato urinário) foram implementados na Atenção Primária à Saúde. Desde 1996, 39 teleconferências foram emitidas do Centro para o Desenvolvimento de Farmacoepidemiologia a todos os membros da Rede Nacional de Farmacoepidemiologia. Além dos encontros administrativos regulares entre os diferentes níveis da Rede Nacional de Farmacoepidemiologia, encontros científicos anuais ou bianuais são realizados. No último desses encontros, 61 comunicações sobre pesquisa na utilização de medicamentos e farmacovigilância foram apresentadas e discutidas. (DIOGÈNE et al., 2003, p. 406)

Outra consideração importante a ser feita é que, desde 1996, dezenove farmacologistas e farmacoepidemiologistas foram treinados na Fundação Instituto Catalão de Farmacologia, em Barcelona, na Espanha. As 21 escolas de Medicina em Cuba, as quais dependem do Ministério da Saúde, iniciaram a atualização de seus currículos em farmacologia, enfocando o desenvolvimento de habilidades para a prescrição racional de medicamentos. (DIOGÈNE et al., 2003)

O sistema de farmacovigilância de Cuba, que está sob a responsabilidade do Centro para o Desenvolvimento de Farmacovigilância desde 1999, recebeu quase 21000 relatos de reações adversas suspeitas a medicamentos naquele ano e 28450 no ano de 2000.

A qualidade da prescrição medicamentosa também é um aspecto observado em Cuba:

Mensalmente, indicadores de qualidade de prescrição de medicamentos são trabalhados pelos 35 centros de vigilância na atenção primária à saúde (cobrindo 45% da população) e em 20 hospitais (cobrindo 19% dos leitos hospitalares). A proporção de erros nos conteúdos de prescrição de medicamentos, tanto da atenção primária quanto dos hospitais, bem como, vários itens específicos (tratamento de emergências hipertensivas, prescrição de benzilpenicilina para infecções bacterianas agudas e de estreptoquinase para infarto agudo do miocárdio) são regularmente monitorados (DIOGÈNE et al., 2003, p. 406).

Desde 1999, uma base de dados computadorizada do consumo de todos os medicamentos incluídos na lista de medicamentos essenciais foi estruturada. Isso possibilitou ao Centro para o Desenvolvimento de Farmacoepidemiologia monitorar o efeito de diferentes intervenções administrativas e de informação. (DIOGÈNE et al., 2003)

Em outros países, no nível da atenção primária à saúde também já existem bases de dados para investigações farmacoepidemiológicas. Os estudos realizados com essas bases de dados oferecem respostas fundamentadas em um tempo mais de acordo com o processo de tomada de decisões em farmacovigilância. Elas não só simplificam a logística e reduzem os custos da investigação farmacoepidemiológica, como podem elevar a sua fidedignidade. (SALVADOR ROSA et al., 2002)

Esses autores afirmam:

Já existe um bom número dessas bases de dados nos Estados Unidos e na Europa com as quais é possível realizar estudos farmacoepidemiológicos, sendo que entre elas se destaca a base britânica GPRD (Base de Dados de Pesquisa da Prática Geral), a qual contém informação de cerca de 2000 médicos da atenção primária. A principal característica da GPRD é seu caráter integral: ao conter dados de prescrição, enfermidades e problemas clínicos, e resultados de provas complementares, não é preciso nenhuma ligação com outras bases de dados (record linkage) para reunir a informação necessária nos estudos de farmacoepidemiologia. A GPRD contém informação que corresponde a 35 milhões de pessoas-ano, e com ela tem se tornado possível realizar mais de 200 trabalhos publicados em revistas científicas, entre os quais se destacam os estudos que avaliam os efeitos adversos dos medicamentos, e não faltam os centrados em seus possíveis benefícios na prática clínica habitual (efetividade) (SALVADOR ROSA et al., 2002, p. 656-7).

Salientam, ainda, que a informatização das consultas e das histórias clínicas tem cada vez maior presença na atenção primária. De acordo com esses autores, *"trata-se de uma ferramenta cuja utilidade não tem por que ficar limitada a tarefas assistenciais, administrativas ou de gestão, mas que cabe tentar estendê-la a outras atividades, entre as quais está a investigação farmacoepidemiológica em grandes populações."* (SALVADOR ROSA et al., 2002, p. 657)

Conforme Marin et al. (2003), a farmacovigilância é um instrumento importante na mudança dos padrões de utilização dos medicamentos. As unidades de saúde, com esforço concentrado, podem implantar essa nova mentalidade, tanto no que diz respeito à prescrição, quanto à dispensação e uso dos medicamentos.

O médico passa a avaliar mais cuidadosamente o tratamento prescrito, e estará alertado para os possíveis efeitos deletérios dos fármacos, como também para a possibilidade concreta de sua ocorrência. Os enfermeiros também aprendem a relacionar eventos de sua prática de cuidados ao paciente com os possíveis riscos decorrentes do uso da medicação.

O farmacêutico, profissional do medicamento, com a farmacovigilância, terá uma possibilidade de zelar pela observância do Uso Racional de Medicamentos e uma oportunidade de interagir com a equipe multidisciplinar e informá-la, podendo até colocar em prática a farmacovigilância preventiva, cujo objetivo é evitar os efeitos adversos no paciente, sempre que possível.(MARIN et al., 2003)

Segundo Alvarez-Requejo et al. (1998), o relato espontâneo é o método mais amplamente usado pela farmacovigilância, afirmando que, em 1982, o Sistema de Farmacovigilância Espanhol iniciou um projeto piloto, na Catalunha, e desde então ele se espalhou por todo o país. O sistema é baseado em centros regionais que incentivam o relato, coletam e avaliam as notificações, dentro da sua área de abrangência, e depois enviam as informações para o centro de coordenação nacional. Os relatos são enviados *on-line* para uma base de dados comum, acessível pelos centros regionais e pelo centro de coordenação. Embora a notificação de reações adversas seja obrigatória para os profissionais de saúde e para as indústrias farmacêuticas na Espanha, a subnotificação é significativa.

Alvarez-Requejo et al.(1998) desenvolveram um estudo para avaliar quantitativamente a extensão da subnotificação na prática geral clínica e o modo pelo qual a notificação é influenciada por vários fatores: tipo de efeito, classe de medicamento, severidade do efeito adverso.

Uma amostra de médicos que integram a Rede Sentinela de Médicos Gerais de Castilla e Leon registrou, por um período de três dias não-consecutivos de trabalho, na primavera de 1993, cada efeito adverso suspeito de estar relacionado com o uso de medicamentos.

Os efeitos adversos observados foram registrados em formulários especiais, designados para o estudo. Esses formulários continham os itens para informação básica necessária para definir o problema (idade, gênero, efeito adverso e medicamento suspeito) e

os dados extras para uma melhor caracterização do efeito (indicação, dose e duração do tratamento).

Os médicos foram solicitados a registrarem efeitos adversos de um dia inteiro de trabalho, por um período de três dias não-consecutivos, de um total de três semanas não-consecutivas.

As observações reunidas através do estudo foram comparadas com os relatos espontâneos recebidos pelo Centro de Farmacovigilância de Castilla e Leon, durante um período de referência de doze meses (de 01 de julho de 1992 a 30 de junho de 1993).

A subnotificação foi quantificada pelo coeficiente de subnotificação (U), calculado pela relação entre o número de efeitos realmente observados pelos médicos e aqueles relatados espontaneamente ao sistema de farmacovigilância, através da seguinte fórmula:

$$U = \frac{m}{K \times n/N}$$

Onde:

m= número de efeitos adversos observados no estudo

n/N = fração de amostragem (n é o número de dias dos médicos na amostra e N é o total de dias dos médicos na área de cobertura)

k = número de efeitos adversos relatados espontaneamente ao centro de farmacovigilância durante o período de referência

De acordo com Alvarez-Requejo et al. (1998), a taxa de resposta global obtida no estudo foi de 72,6%. Os médicos registraram um total de 122 casos de Reações Adversas aos Medicamentos durante o período de três dias, com uma média de 0,38 casos por médico por dia.

Durante os doze meses considerados como o período de referência, o Centro de Farmacovigilância de Castilla e Leon recebeu 226 relatos espontâneos dos médicos da atenção primária. Assim, enquanto o estudo encontrou uma média de 0,38 efeitos adversos por médico por dia de trabalho, foi verificado que os médicos relataram apenas 0,09 reações adversas por ano. (ALVAREZ-REQUEJO et al., 1998)

Segundo os mesmos autores, desordens gastrintestinais (36,9%), da pele (19,7%) e neurológicas (14,7%) foram os efeitos adversos mais comuns observados pela amostra de médicos. O perfil de efeitos adversos agrupados de acordo com os sistemas e órgãos afetados

foi bastante semelhante para ambos os grupos - relato sentinela e espontâneo. Com relação a classes medicamentosas suspeitas de serem responsáveis pelos efeitos adversos, agentes anti-infecciosos (29,5%), seguidos por medicamentos cardiovasculares (16,4%), foram os grupos mais comuns registrados no estudo, enquanto, entre os relatos reunidos pelo centro de farmacovigilância, as classes foram as mesmas, mas o percentual foi invertido (21,7% e 24,3%).

No geral, os médicos relataram para o centro de farmacovigilância apenas uma de cada 1144 reações adversas aos medicamentos. A subnotificação foi maior para distúrbios psiquiátricos e gastrointestinais. Em contrapartida, para distúrbios respiratórios e efeitos adversos gerais, o coeficiente foi mais baixo. Quanto a classes medicamentosas, não houve diferenças significativas na subnotificação entre diferentes grupos terapêuticos. O nível de subnotificação também foi menor para efeitos severos do que para efeitos leves e moderados. O coeficiente de subnotificação para medicamentos recentemente introduzidos no mercado também foi pequeno. Efeitos adversos não-classificados na literatura foram um pouco melhor relatados do que aqueles já bem estabelecidos e descritos.

Quanto ao uso do sistema do cartão amarelo para a notificação de reações adversas, é feita a seguinte consideração:

Através do cartão amarelo, o sistema de farmacovigilância na Espanha estimula o relato de efeitos adversos de medicamentos recentemente comercializados, assim como de efeitos adversos severos ou não usuais. Todavia, esse viés está sem dúvida presente nos dados apresentados. As diferenças nas taxas de relato para diferentes efeitos órgão-sistema poderiam ocorrer devido a uma cultura médica na qual os médicos relatam certos efeitos menos freqüentemente, pois esses não são considerados possíveis RAMs. Esse poderia ser o caso dos efeitos psiquiátricos. Já o U para os efeitos gastrointestinais poderia ser em grande parte devido ao fato de eles serem bem conhecidos e, conseqüentemente, os médicos assumem que não esperam relatá-los. (ALVAREZ-REQUEJO et al., 1998, p. 487)

O trabalho exaustivo dos médicos tem sido identificado como um inconveniente para o relato de RAMs. Neste estudo, esse fator foi considerado indiretamente, pelo número de pacientes examinados por médico, e foi encontrada uma associação positiva.

Ainda quanto ao relato espontâneo das reações adversas, os autores colocam:

Não é possível estimar as taxas de incidência de efeitos adversos usando dados relatados espontaneamente. O numerador é afetado pela subnotificação, enquanto o denominador é algumas vezes desconhecido, devido à falta de dados precisos considerando o número de pessoas tratadas. Então, as taxas de relato por população são usadas como uma aproximação e elas fornecem informação útil. A avaliação da subnotificação para medicamentos ou efeitos particulares ou para uma área geográfica definida deveria ser reforçada no valor das taxas de relato, fornecendo uma melhor compreensão do tamanho real do problema dos efeitos adversos aos medicamentos. (ALVAREZ-REQUEJO et al., 1998, p. 487)

Os resultados do estudo confirmaram a suspeita dos pesquisadores de uma enorme taxa de subnotificação. A extensão do problema foi mesmo maior do que eles esperavam, embora isso aparentemente tenha afetado diferentes casos de forma desigual.

Alvarez-Requejo et al. (1998, p. 487) concluíram, afirmando que *"a subnotificação parece ser positivamente seletiva, visto que envolve principalmente os efeitos menos severos e os bem conhecidos, e isso conseqüentemente preserva a vantagem mais valiosa do relato espontâneo: a detecção de sinais"*.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Através do presente artigo, constatamos que, na área da farmacovigilância, em nível nacional, há destaque para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, responsável pela implementação e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV). Outra iniciativa importante da referida Agência foi a criação do Projeto Hospitais Sentinela, que subsidia a ANVISA nas ações de regularização de vários produtos no mercado. No entanto, é necessário que a ANVISA baixe normas sobre a implantação do novo SINFAV.

Também observamos que os Centros de Informação sobre Medicamentos (CIMs) e os Serviços de Informação sobre Medicamentos (SIMs) desempenham um papel muito importante no que diz respeito ao uso racional dos medicamentos no Brasil, principalmente através da informação passiva que prestam a profissionais de saúde, usuários de medicamentos e autoridades da área da saúde.

Os CIMs, pelos recursos humanos treinados na área de informação sobre medicamentos e bibliografia de que dispõem, bem como pelo acesso que possuem a centros de documentação, podem prestar grande contribuição ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. Assim, a parceria do Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (SISMED) com a Unidade de Farmacovigilância da ANVISA deveria dar-se o quanto antes, pois isso representaria um grande avanço para a farmacovigilância no Brasil.

Já no nível da atenção primária à saúde, a implantação do Programa Estadual de Redução de Iatrogenias (PERI), pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, mostra que é possível desenvolver um trabalho de notificação dos efeitos adversos aos medicamentos.

Com relação à subnotificação, ela é um dos principais problemas enfrentados pelo sistema de relato espontâneo das reações adversas aos medicamentos. Para que os números da

subnotificação diminuíam, deve haver a sensibilização dos profissionais de saúde com a divulgação das atividades de farmacovigilância.

Os profissionais responsáveis pela farmacovigilância devem dar um retorno para os demais profissionais de saúde e para a sociedade sobre as atividades que desenvolvem. Dessa forma, vai haver o conhecimento do assunto e do procedimento a ser seguido diante de uma suspeita de reação adversa a medicamento.

Portanto, na área da farmacovigilância, em todos os níveis, houve várias iniciativas interessantes, mas ainda há muito a avançar. As experiências são localizadas e o tema reações adversas ainda é desconhecido por muitos profissionais de saúde. A farmacovigilância deve ser, pois, trabalhada junto às unidades básicas de saúde, tanto com os profissionais quanto com os pacientes, para que seja reconhecida, enfim, como um importante instrumento no uso racional e seguro dos medicamentos.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Orientador, Mario Roberto Garcia Tavares, do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## **REFERÊNCIAS**

ALVAREZ-REQUEJO, A. et al. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, n. 6, p. 483-488, 1998.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Hospitais Sentinela. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 14 abril 2005.

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

ARRAIS, P. S. D. O uso irracional de medicamentos e a Farmacovigilância no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 15, p. 1478-1479, 2002.

ARRAIS, P. S. D. et al. Sistema Nacional de Farmacovigilância: propostas de contribuição do Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (SISMED). **Saúde em Debate**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 61, p. 210-218, 2002.

BATES, D. W. et al. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. **JAMA**, Chicago, v. 277, n. 4, p. 307-311, 1997.

CASTRO, L. L. C. de et al. Centro de informação de medicamentos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CIM - UFMS). Avaliação do processo de implantação e de três anos de atividades. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 631-640, 1999.

CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO – CVS-SP. Farmacovigilância no Estado de São Paulo. Disponível em: <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br>>. Acesso em: 21 março 2005a.

CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DO ESTADO DE SÃO PAULO – CVS-SP. **Programa Estadual de Redução de Iatrogenias – PERI**. Disponível em: <<http://www.cvs.saude.sp.gov.br>>. Acesso em: 21 março 2005b.

DIOGÈNE, E. et al. The Cuban experience in focusing pharmaceuticals policy to health population needs: initial results of the National Pharmacoepidemiology Network (1996-2001). **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 12, n. 5, p. 405-407, 2003.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **Americal Journal of Hospital Pharmacy**, v. 47, p. 533-543, 1990.

JOHNSON, J. A.; BOOTMAN, J. L. Drug-related morbidity and mortality: a cost of illness model. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 155, p. 1949-1956, out. 1995.

MARIN, N. et al. (Orgs.) **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003. 336p.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 237-263, 1998.

SALVADOR ROSA, A. et al. El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. **Atención Primaria**, v. 30, n. 10, p. 655-661, 2002.

VIDOTTI, C. C. F. et al. **Centro de Informação sobre Medicamentos**: análise diagnóstica do Brasil. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, Organização Pan-Americana da Saúde, 2000a, 72p. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos>>. Acesso em: 28 dez. 2004.

VIDOTTI, C. C. F. et al. Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos - SISMED. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 4, p. 1121-1126, 2000b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The importance of pharmacovigilance**: Safety monitoring of medicinal products. United Kingdom: UMC/WHO, 2002, 52p. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/medicamentos>>. Acesso em: 30 nov. 2004.

ZANINI, A. C.; CARVALHO, M. F. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em Farmacovigilância. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 215-224, 2001.

Submissão: outubro de 2005  
Aprovação: fevereiro de 2006