

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
DIRETORIA REGIONAL DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
ESPECIALIZAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA

ALESSANDRA NEPOMUCENO BARBOSA
ALZEIR SANTANA SANTOS
ÊRICA DE SOUSA MATOS
LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA
MARCELO MARIO MATOS MOREIRA

CARACTERIZAÇÃO DOS ALERTAS INTERNACIONAIS EM FARMACOVIGILÂNCIA
DISPONIBILIZADOS PELA ANVISA

BRASÍLIA
2009

ALESSANDRA NEPOMUCENO BARBOSA
ALZEIR SANTANA SANTOS
ÊRICA DE SOUSA MATOS
LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA
MARCELO MARIO MATOS MOREIRA

CARACTERIZAÇÃO DOS ALERTAS INTERNACIONAIS EM FARMACOVIGILÂNCIA
DISPONIBILIZADOS PELA ANVISA

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Especialista Vigilância Sanitária.

Orientador: *Prof^{ta}. Lenita Nicoletti, Dra.*

BRASÍLIA
2009

Ficha Catalográfica elaborada por
Vanessa Luiz Neunzig – Bibliotecária CRB 1/2.175

C257c Caracterização dos alertas internacionais em farmacovigilância disponibilizados pela Anvisa / Alessandra Nepomuceno Barbosa; Alzeir Santana Santos; Érica de Sousa Matos; Leandro Alves Macedo da Silva ; Marcelo Mario Matos Moreira — Brasília: [s.n], 2009.
45 f.

Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Diretoria Regional de Brasília, 2009.

1. Alerta. 2. Monitoramento de Medicamentos. 3. Preparações Farmacêuticas. 4. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos. 5. Vigilância de Produtos Comercializados. I. Título.

CDD: 614.40981

ALESSANDRA NEPOMUCENO BARBOSA
ALZEIR SANTANA SANTOS

ÊRICA DE SOUSA MATOS
LEANDRO ALVES MACEDO DA SILVA
MARCELO MARIO MATOS MOREIRA

CARACTERIZAÇÃO DOS ALERTAS INTERNACIONAIS EM FARMACOVIGILÂNCIA
DISPONIBILIZADOS PELA ANVISA

Esta monografia foi julgada e aprovada para obtenção do grau de Especialista em Vigilância Sanitária no Programa de Pós-graduação em saúde Coletiva da Diretoria Regional de Brasília.

Brasília, de de 200.....

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Lenita Nicoletti, Dra.
Fundação Oswaldo Cruz
Orientador

Prof. Granville Garcia de Oliveira, Dr.

Prof^ª. Elza de Souza, Dra.
Fundação Oswaldo Cruz

Agradecimentos

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária,
pelo financiamento do Curso,
dando-nos a oportunidade de produzir conhecimentos e
vivenciar um processo de (re)aprendizado.

À Fundação Oswaldo Cruz,
por ter sido responsável pela realização deste Curso.

À nossa orientadora, Prof^a. Dra. Lenita Nicoletti,
pela paciência e disponibilidade no processo de orientação.

“Certeza

De tudo, ficaram três coisas:
A certeza de que estamos sempre começando...
A certeza de que precisamos continuar...
A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar...

Portanto devemos:
Fazer da interrupção um caminho novo...
Da queda um passo de dança...
Do medo, uma escada...
Do sonho, uma ponte...
Da procura, um encontro...”

Fernando Pessoa

Resumo

BARBOSA, Alessandra Nepomuceno; SANTOS, Alzeir Santana; MATOS, Érica de Sousa; SILVA, Leandro Alves Macedo da; MOREIRA, Marcelo Mario Matos. **Caracterização dos alertas internacionais em farmacovigilância disponibilizados pela Anvisa**. 32 f. Trabalho de conclusão de curso (Especialização) – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2008.

Os eventos adversos, quando relacionados a medicamentos, fazem parte do objeto de ação da farmacovigilância, campo do conhecimento que tem por objeto os problemas relacionados à fabricação, divulgação, comercialização e utilização de medicamentos. No Brasil, a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) acompanha e divulga os problemas relacionados a medicamentos em âmbito nacional e internacional com a finalidade de tornar mais segura a utilização desses produtos. Uma das formas que a GFARM utiliza para divulgar problemas de determinados medicamentos é comunicar – hoje, principalmente por meio da “Internet” – os alertas internacionais recebidos. As informações contidas nos alertas internacionais, do período de janeiro de 2002 a dezembro de 2006, foram obtidas da página eletrônica da Anvisa e foi realizada análise descritiva de seu conteúdo. Os 216 alertas divulgados no período foram classificados quanto ao país de origem, ao órgão fonte do alerta, ao princípio ativo, à classe terapêutica do medicamento, à categoria e gravidade da reação, à informações sobre registro do produto e às ações tomadas no país de origem do alerta diante da informação recebida. A sistematização dessas informações, nunca antes realizada na Agência, permitiu visualizar o universo de alertas internacionais divulgados e as suas principais características, abrindo um campo fértil no que se refere à interpretação e à análise desse instrumento de vigilância sanitária. Verificou-se que do total de alertas internacionais disponibilizados no site da Anvisa no período, 63% foram classificados como graves, segundo padrões da Organização Mundial da Saúde (OMS). Verificou-se igualmente que a maioria dos alertas internacionais procederam de países mais industrializados, o que sinaliza o estado mais avançado da farmacovigilância nesses países, embora a grande expansão do mercado de medicamentos nos países em desenvolvimento demande, igualmente, um incremento na emissão de alertas por parte das autoridades sanitárias desses países.

Palavras-chave: Alerta. Monitoramento de medicamentos. Preparações farmacêuticas. Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos. Vigilância de produtos comercializados.

Abstract

BARBOSA, Alessandra Nepomuceno; SANTOS, Alzeir Santana; MATOS, Êrica de Sousa; SILVA, Leandro Alves Macedo da; MOREIRA, Marcelo Mario Matos. **Caracterização dos alertas internacionais em farmacovigilância disponibilizados pela Anvisa.** 32 f. Trabalho de conclusão de curso (Especialização) – Diretoria Regional de Brasília, Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, 2008.

Adverse events, when related to drugs, are part of the object of action of pharmacovigilance, field of knowledge which has as object problems related to the manufacture, distribution, marketing and use of medicines. In Brazil, the Management of Pharmacovigilance (GFARM) of the Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa) monitors and divulges the problems related to drugs nationally and internationally in order to make safer the use of these products. One of the ways that GFARM uses to disclose problems with certain drugs is to communicate - today, mainly through the "Internet" - the international alerts received. Information on the international alerts of the period from January 2002 to December 2006 were obtained from the homepage of Anvisa and descriptive analysis was performed with graphs and tables. The 216 alerts disclosed in the period were classified as country of origin, the national source of the alert, the active principle, the therapeutic class of the drug, the category and seriousness of the reaction, information on registering about the product and the actions taken in the country of origin of alert taking into account the information received. The systematization of this information, never before performed at the Agency, let to visualize the universe of international alerts disclosed and their main features, opening a fertile ground regarding the interpretation and analysis of such a tool for health surveillance. The most international warnings coming from the more industrialized countries indicates the state of more advanced pharmacovigilance in these countries, without taking into consideration the vast expansion of the market of medicines. According to WHO standards, the total of international alerts available at the site of Anvisa in the period, 63% were classified as serious.

Key-words: Alert. Drug Monitoring. Pharmaceutical Preparations. Adverse Drug Reaction Reporting Systems. Product Surveillance, Postmarketing.

Lista de Figuras

- Figura 1:** Número de alertas internacionais, disponibilizados no sítio da Anvisa, no período de 2002-2006..... 30
- Figura 2:** Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, por tipo de alerta, em 2002..... 30
- Figura 3:** Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, por tipo de alerta, em 2003..... 31
- Figura 4:** Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, por tipo de alerta, em 2004..... 32
- Figura 5:** Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, por tipo de alerta, em 2005..... 32
- Figura 6:** Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, por tipo de alerta, em 2006..... 33
- Figura 7:** Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, segundo local de origem, no período de 2002 a 2006..... 34
- Figura 8:** Percentual de medicamentos com e sem registro no Brasil, que originaram os alertas internacionais publicados pela Anvisa, no período de 2002-2006 35
- Figura 9:** Número de medicamentos tratados nos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, de acordo com o grupo principal da classificação terapêutica ATC, no período de 2002 a 2006..... 39

Lista de quadros

Quadro 1: Definição para as categorias encontradas nos alertas internacionais analisados .. 28

Quadro 2: Classificação terapêutica dos medicamentos por grupo principal, de acordo com o código ATC 37

Lista de tabelas

- Tabela 1:** Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, classificados por tipo, no período de 2002 a 2006..... 29
- Tabela 2:** Número de alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, classificados quanto à gravidade, de acordo com critérios da OMS, no período de 2002-2006..... 33
- Tabela 3:** Distribuição das ações realizadas pelo país de origem do alerta, de acordo com as informações disponíveis no sítio da Anvisa, no período de 2002 a 2006..... 36
- Tabela 4:** Distribuição percentual dos medicamentos tratados nos alertas internacionais disponíveis no sítio da Anvisa, de acordo com o grupo principal da classificação terapêutica ATC..... 40

Lista de abreviaturas e siglas

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC – Anatomical Therapeutic Chemical Code

DURG – Drug Utilization Research Group

GFARM – Gerência de Farmacovigilância

ICDRA – International Conference of Drug Regulatory Authorities

ICH – International Conference on Harmonization

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PANDRH – Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization

PEP-VISA – Plano estratégico de pesquisa em vigilância sanitária

RAM – Reação adversas a medicamentos

RDC – Resolução Diretoria Colegiada

WHA – World Health Assembly

WHO – World Health Organization

UMC – Uppsala Monitoring Centre

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
2.1 A farmacovigilância e sua inserção como área de atuação da vigilância sanitária...	16
2.2 A importância da farmacovigilância na proteção à saúde.....	19
2.3 A informação sobre segurança de medicamentos.....	21
3 JUSTIFICATIVA.....	25
4 OBJETIVOS.....	25
4.1 Objetivo geral.....	25
4.2 Objetivos específicos.....	26
5 METODOLOGIA.....	26
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
7 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A partir da metade do século XX, a evolução da tecnologia dos medicamentos passou a ocorrer de forma mais intensa. Apresentaram-se alternativas terapêuticas para doenças que antes não recebiam nenhum tipo de tratamento medicamentoso para a sua cura. O processo de medicalização foi acompanhado pela diminuição dos estados de morbidade e pelo aumento na expectativa de vida. Talvez esse fator tenha contribuído para a negligência no que se refere à análise dos riscos associados ao uso dos medicamentos. Contudo, os mesmos medicamentos que curam, também podem acarretar problemas, e dentre eles, citam-se as Reações adversas a medicamentos (RAMs), as inefetividades, os desvios de qualidade e os erros de medicação.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a farmacovigilância representa “a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos e quaisquer outros problemas associados a medicamentos”. Cabe, portanto, à farmacovigilância, sob a responsabilidade das autoridades nacionais de saúde dos países, um papel importante no controle e prevenção de problemas relacionados a medicamentos.

Uma das formas de divulgação de problemas associados a produtos farmacêuticos é realizada, atualmente, por meio da “Internet” – são os alertas de medicamentos. Esses alertas visam divulgar informações relevantes para a saúde pública e são direcionados principalmente para os profissionais de saúde. Têm por objetivo acompanhar a situação nacional e internacional na área de farmacovigilância. Devido a sua importância, é fundamental que a comunicação desses alertas se dê da forma mais eficiente possível.

Algumas iniciativas para a monitoração internacional de medicamentos foram tomadas pela OMS, especialmente após o desastre ocorrido com a talidomida, em 1961. Uma delas foi a criação, em 1978, do Uppsala Monitoring Centre (UMC) um Centro que, entre suas atividades, desempenha a coleta, avaliação e comunicação de informações relacionadas aos riscos, benefícios e eficácia de medicamentos. Também tem por objetivo alertar as autoridades regulatórias dos países membros a respeito de problemas relacionados à segurança dos medicamentos.

Outra iniciativa importante foi a instituição de órgãos internacionais, tais como o Internacional Conference on Harmonization (ICH), Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization (PANDRH) e Internacional Conference of Drug Regulatory

Authorities (ICDRA), que buscam harmonizar os termos de farmacovigilância por blocos de países membros. No entanto, apesar de todos os esforços feitos por essas instituições, ainda hoje não há um padrão internacionalmente estabelecido quanto às informações mínimas necessárias nas comunicações feitas pelas autoridades regulatórias de cada país.

O processo de recepção e divulgação dos alertas internacionais de medicamentos apresentados na página eletrônica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) requerem ações dos seus operadores/usuários no sentido de seu melhoramento. O conteúdo desses alertas representa um acervo informacional da Agência que, uma vez analisado, poderá colaborar para a efetividade desse mecanismo de vigilância. Não se conhece até o momento uma sistematização dessas informações, nem uma análise sobre a forma como ocorre a divulgação desses alertas ou os tipos de ações que deles decorrem.

Este estudo tem como objetivo caracterizar os 216 alertas internacionais, disponibilizados na página eletrônica da Anvisa¹, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2006. Espera-se, com essa iniciativa, demonstrar a importância desse instrumento de divulgação para a vigilância sanitária brasileira, sobretudo para a farmacovigilância em nosso país.

¹ <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/index.htm>

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 A farmacovigilância e sua inserção como área de atuação da vigilância sanitária

A vigilância sanitária, como a conhecemos, é produto do desenvolvimento industrial da sociedade. Nas palavras de Lucchese, a vigilância sanitária trata-se de:

[...] uma área da saúde pública que trata das ameaças à saúde resultantes do modo de vida contemporâneo, do uso e consumo de novos materiais, novos produtos, novas tecnologias, novas necessidades, em suma, de hábitos e de formas complexas da vida coletiva, que são a consequência necessária do desenvolvimento industrial e do que lhe é imanente: o consumo. (LUCCHESE, 2001).

Notadamente nas últimas quatro décadas, o uso da vigilância sanitária foi significativamente ampliado, especialmente a partir do início da Campanha da Erradicação da Varíola nos anos 60. Naquele momento, sua utilização disseminou-se por todos os continentes, favorecendo sua consolidação como um significativo instrumento da epidemiologia nos serviços de saúde (WALDMAN, 1998).

Seus procedimentos podem ser resumidos no acompanhamento continuado e na análise regular do comportamento de eventos adversos à saúde peculiares de determinadas populações e pela elaboração, baseado no conhecimento técnico-científico, que oferece sustentação às estratégias adotadas pelos programas de controle desses eventos. (MEYBOOM, 2001).

Os eventos adversos, quando relacionados a medicamentos, fazem parte do escopo de ação da farmacovigilância. Segundo conceito da OMS, a farmacovigilância é a ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado a medicamentos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

Embora as técnicas utilizadas para a monitorização da segurança de medicamentos – que são atividades tipicamente desenvolvidas pela farmacovigilância – tenham melhorado significativamente nos últimos anos, a informação sobre o assunto aos profissionais e ao público ainda é deficiente. Muitas medidas precisam ser tomadas para diminuir essa discrepância. Dentre essas medidas, destaca-se a necessidade de se ter uma maior clareza em relação aos critérios utilizados na avaliação da segurança dos

medicamentos. Além disso, faz-se necessário estimular a prática da comunicação das informações relativas à segurança dos medicamentos, de forma que se garanta uma maior otimização do conhecimento sobre o perfil benefício/risco desses produtos (OLSSON, 1998).

Lucchese (2001), em sua tese de doutorado, refere que “a vigilância sanitária – nos moldes em que hoje está organizada – é a ação coletiva em saúde que caracteriza a sociedade industrial e pode ser vista como exigência do processo civilizatório contemporâneo.”. Nesse processo, a vigilância sanitária possibilitou ao homem melhores condições ambientais e, por conseguinte, uma maior condição para sobrevivência humana.

Atualmente contamos com uma variedade de produtos e serviços que estão disponíveis para facilitar o dia-a-dia e ampliar a expectativa de vida da população, que não se poderia imaginar a algumas décadas atrás. (LUCCHESSE, 2001). Contudo, uma parte acentuada desse arsenal é potencialmente iatrogênica, e, assim, a qualidade, a eficácia, a segurança e a racionalidade no uso de medicamentos são questões críticas para a saúde pública e uma preocupação da sociedade moderna. Como consequência, novos desafios são colocados para os sistemas de regulamentação e de controle sanitários em todo o mundo (EDWARDS, 2001).

Boas práticas regulatórias de medicamentos formam a base cultural, para a segurança de medicamentos e para a conquista da confiança pública em medicamentos. Além da aprovação de medicamentos novos, as autoridades reguladoras de medicamentos também têm de tratar de pesquisas clínicas; seguranças de medicamentos complementares e tradicionais e medicamentos biológicos (inclusive vacinas); e desenvolvimento de canais de comunicação entre todas as partes que têm interesse em segurança de medicamentos, com a garantia de que eles estejam abertos e capazes de funcionar de forma efetiva, particularmente em períodos de crise (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

Além da necessidade de serem adequadamente apoiados para alcançar seus objetivos, os programas de farmacovigilância necessitam estar intimamente relacionados com as autoridades regulatórias. Dessa forma, assegura-se a qualidade das informações sobre segurança, visto que estas podem ser relevantes para as ações regulatórias futuras. Para as autoridades reguladoras a farmacovigilância desempenha papel especializado e fundamental na garantia contínua da segurança de medicamentos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

A vigilância epidemiológica de efeitos adversos à saúde tem no campo da vigilância sanitária o mais clássico exemplo na vigilância de RAMs ou farmacovigilância, uma prática de saúde pública há muito recomendada pela OMS. Por intermédio da

farmacovigilância poder-se-á obter informações valiosas para conformar bases técnicas para o uso seguro e adequado de um medicamento e para o controle do produto após a sua disponibilização o mercado de consumo (OLSSON, 1998).

Uma prática, em associação com a OMS, é utilizada desde a década de 60 por vários países visando identificar efeitos adversos produzidos por medicamentos recentemente lançados no mercado e tem demonstrado sua importância como um instrumento de saúde pública. Essa vigilância de reações adversas a medicamentos, considerada essencial para todos os fármacos, é objeto de diversas técnicas, desde a notificação espontânea de reações adversas até os mais organizados sistemas, segundo técnicas epidemiológicas (WOOD, 1991).

Hoje em dia parte do processo de avaliação da segurança dos medicamentos ocorre na fase pós-comercialização (após a concessão do registro do produto), com o intuito de se preservar avanços importantes de uma rede regulatória restritiva. A decisão de se – e como – isso deve ser feito depende das autoridades regulatórias (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

Um sistema nacional de farmacovigilância e de notificações de RAMs consolidados favorece as possíveis tomadas de decisões regulatórias equilibradas para uma pronta liberação de novos medicamentos, com a promessa de inovações terapêuticas. A legislação do processo regulatório, em grande parte dos países, estabelece condições para a concessão do registro. Cita-se, por exemplo, a exigência de se realizar um estudo de farmacovigilância minucioso nos primeiros anos da liberação do medicamento para a comercialização (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

No entanto, a monitorização cuidadosa da segurança não deve se limitar aos novos medicamentos ou aos avanços terapêuticos significativos. Ela é um item relevante no registro de medicamentos genéricos, como também na revisão do perfil de segurança dos medicamentos mais antigos já disponíveis, uma vez que novas questões de segurança podem surgir. Nos países em desenvolvimento, essas últimas considerações são, provavelmente, mais importantes que os benefícios advindos de uma terapêutica moderna (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

As notificações espontâneas, indispensáveis para a identificação de sinais e artefatos fundamentais para a farmacovigilância no ambiente regulatório, não descartam a necessidade de uma vigilância ativa. A deficiência de informação sobre o uso e a extensão do consumo de um medicamento, impossibilita as notificações espontâneas de determinar a frequência de uma RAM atribuível a um produto ou mesmo de comparar sua segurança em relação a outro medicamento com propriedades terapêuticas semelhantes (MEYBOOM,

1999). Alguns métodos epidemiológicos mais sistemáticos e consistentes, tais como estudos experimentais – ensaios clínicos randomizados – e estudos de coorte, necessários para se trabalhar essas importantes questões de segurança, precisam ser incorporados aos programas de vigilância pós-comercialização (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA SAÚDE, 2005).

Outros aspectos da segurança de medicamentos têm sido negligenciados, aspectos esses, que a rigor deveriam ser incluídos na monitorização dos efeitos latentes e de longo prazo dos medicamentos incluem a identificação das interações do medicamento sejam elas com outros medicamentos ou com alimentos; a medição do impacto ambiental dos medicamentos utilizados em grandes populações; a avaliação da contribuição dos “componentes inativos” (excipientes) para o perfil de segurança do produto; os sistemas para comparar perfis de segurança de medicamentos da mesma classe terapêutica; e a vigilância dos efeitos adversos à saúde humana de resíduos de medicamentos em animais, especialmente, antibióticos e hormônios (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA SAÚDE, 2005).

Um tema que deve ser avaliado é se a farmacovigilância tem resultado na remoção imprópria do mercado de medicamentos potencialmente úteis, como efeito de temores infundados ou falsos sinais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

A avaliação do benefício-risco de medicamentos após registro tem contribuído para uma abordagem mais sistemática sobre o mérito dos medicamentos disponíveis. Sistemas de conexão de registros médicos e relacionados à prescrição entre diferentes bases de dados operados sistematicamente, com dados sobre o uso de medicamentos, contribuiriam para uma maior precisão. (CIOMS, 1998). Essa é uma responsabilidade que perpassa as atividades tradicionais de referência dos centros nacionais de farmacovigilância.

2.2 A importância da farmacovigilância na proteção à saúde

Os problemas relacionados ao uso de medicamentos são extremamente complexos. Eles podem diferir em vários aspectos, como os farmacológicos, patológicos, epidemiológicos e legais, e podem ter diferentes desdobramentos, como pesquisas científicas, medidas regulatórias e medidas para o uso racional de medicamentos. A farmacovigilância se preocupa com problemas de eventos adversos e interações medicamentosas, como também

com os problemas relacionados à inefetividade, ao uso irracional, à falsificação, à dependência e à intoxicação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Em vários estudos publicados nas últimas décadas, os autores apontam que a morbidade e mortalidade são problemas de saúde, devido ao uso de medicamentos. Estima-se que as RAMs estejam entre a quarta e a sexta maiores causas de mortalidade nos Estados Unidos. Isso resulta na morte de milhares pacientes todos os anos, e muitos outros sofrem em consequência dessas reações. A taxa de internações hospitalares devido às reações adversas a medicamentos em alguns países atinge índices superiores a 10% (ORGANIZATION PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

Além disso, os serviços adequados para tratar RAMs sobrecarregam os gastos com saúde pública devido à necessidade de tratamento hospitalar para os pacientes com problemas relacionados a medicamentos. Alguns países investem de 15 a 20% do orçamento de seus hospitais para lidar com as complicações decorrentes do uso de medicamentos (ORGANIZATION PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

Outro problema importante que a farmacovigilância precisa enfrentar é a polimedicação. Muitos medicamentos se tornam disponíveis no mercado todo dia, e o uso de vários medicamentos concomitantemente resulta em interações medicamentosas. A polimedicação ocorre não somente quando um único médico trata um paciente com várias doenças, mas também devido ao fato de mais de um médico prescrever sem o conhecimento do outro. Além disso, pode decorrer a automedicação pelo paciente. O tratamento de várias patologias em um único paciente requer também um conhecimento de interação medicamentosa, já que esta é o principal fator de risco para o surgimento de reações adversas (EDWARDS, 2001).

Destaca-se que as informações coletadas durante a fase do desenvolvimento do medicamento, que antecede a comercialização, são, inevitavelmente, incompletas em relação a possíveis RAMs. Isso ocorre, porque testes em animais não são suficientes para garantir a segurança de medicamentos em humanos; o número de participantes selecionados nas pesquisas clínicas é pré-estabelecido, além do que as condições de uso diferem das aplicadas na prática clínica e a duração das pesquisas é limitada; até a concessão do registro, o medicamento é exposto a menos de 5.000 indivíduos, o que permite apenas a detecção das RAMs mais comuns; pelo menos 30.000 pessoas precisam ser tratadas com um medicamento para se ter uma certeza estatística de se identificar uma RAM cuja incidência seja de uma reação para cada 10.000 indivíduos expostos; informações sobre reações adversas raras – porém graves –, toxicidade crônica, uso em grupos especiais – crianças, idosos ou mulheres

grávidas – ou interações medicamentosas estão incompletas ou meramente indisponíveis (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

A farmacovigilância se faz necessária em todos os países, porque há diferenças entre eles na ocorrência de RAMs e outros problemas relacionados a medicamentos. Salienta-se que até mesmo entre regiões de um país podem existir diferenças nesses aspectos. Essas diferenças podem ser representadas pelos processos produtivos dos medicamentos; pela distribuição e uso (por exemplo, indicações, dose, disponibilidade); pela genética, dieta, tradições dos povos; pela qualidade e composição farmacêuticas (excipientes) de produtos farmacêuticos produzidos no local; pelo uso de medicamentos não-ortodoxos (por exemplo, plantas medicinais), que podem ocasionar problemas toxicológicos específicos quando usados sozinhos ou em combinação com outros medicamentos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

As informações até então apresentadas demonstram que os estudos pós-comercialização são importantes para permitir a detecção de várias RAMs menos comuns, mas, algumas vezes, bastante graves. Notificação de RAMs é uma responsabilidade dos profissionais de saúde de todo o mundo, porque essa atitude poderá salvar a vida de seus pacientes e de outras pessoas.

2.3 A informação sobre segurança de medicamentos

A regulação sanitária de medicamentos e produtos para saúde se dá essencialmente através da produção ou da análise do conhecimento já existente. As distintas situações sanitárias observadas em diferentes países fazem com que novos conhecimentos sejam gerados rapidamente. A maior ou menor capacidade de produção desse conhecimento dependerá essencialmente do estado de desenvolvimento da vigilância sanitária do país (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Destaca-se que a disseminação de informações sobre segurança de medicamentos é essencial à proteção da saúde. Após a tragédia causada pela talidomida, em 1961, foram realizados os primeiros esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos porque naquele período, milhares de crianças nasceram com má-formação congênita devido exposição a talidomida, ainda no útero materno (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

A adoção da Resolução WHA 16.36, na décima-sexta Assembléia Mundial de Saúde, em 1936 reafirmou a necessidade de ações imediatas referentes à disseminação rápida de informações sobre reações adversas a medicamentos e conduziu, em seguida, à criação do Projeto de pesquisa piloto para a monitorização internacional de medicamentos da OMS em 1968 (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

A OMS tem desempenhado um importante papel nesse processo, à medida que, retroalimenta os centros nacionais de farmacovigilância com dados de todo o mundo sobre a segurança de medicamentos além de disseminar informações coletadas de vários parceiros. Os principais canais utilizados atualmente são o jornal “The Adverse Reaction Newsletter”; os relatórios e a página eletrônica da UMC e um e-mail de discussão denominado Vigimed (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

Os dados – e/ou informações – oriundos de outro país ou região geralmente têm grande relevância para o aprendizado das autoridades regulatórias em âmbito nacional como para a tomada de decisões. Por outro lado, as informações obtidas dessa forma devem ser analisadas criteriosamente por poderem não representar um evento relevante em outras partes do mundo, onde as circunstâncias sejam diferentes (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

A disponibilidade de informações sobre RAMs nos países em desenvolvimento e países em transição é limitada. Essa situação, em alguns países, também é ocasionada pela falta de legislação e regulamentação apropriada no campo de medicamentos, pela existência de grande número de medicamentos com desvios de qualidade e produtos falsificados que circulam no mercado, pela deficiência de informações independentes e pelo uso irracional de medicamentos. (LUCCHESI, 2003).

Informações sobre os benefícios e os riscos dos medicamentos podem ser obtidas por meio de estudos intervencionais, observacionais ou observações *ad hoc*, além de serem publicadas em várias revistas. A tarefa de encontrá-las foi revolucionada pela moderna tecnologia de informação. Por outro lado, alguns fatores tais como a falta de conhecimento, de acesso à informação ou mesmo o uso de uma técnica de busca inadequada podem contribuir para que informações importantes sejam perdidas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2002).

A sociedade tem intensa preocupação com os perigos da vida moderna, e os medicamentos destacam-se dentre os avanços tecnológicos que proporcionaram maiores benefícios e riscos adicionais à sociedade. Segundo Edwards (1999), dois pontos críticos que as indústrias de medicamentos devem considerar ao se comunicarem com os pacientes e com

o público, “Até que ponto o seguro é seguro o bastante?” e “Que riscos são aceitáveis?”. Como pode haver discrepância entre a visão que os especialistas têm de risco e a percepção dos usuários, deve-se analisar e entender as diferenças de modo muito mais abrangente. Não é suficiente, para os especialistas, satisfazerem-se com as evidências de segurança. A indústria farmacêutica, os governos e os provedores de assistência à saúde têm de construir um sistema do qual possa derivar a confiança do público por meio de comunicações efetivas dos riscos (EDWARDS, 1999).

A criação de linhas abertas de comunicação e colaboração mais amplas entre profissionais da saúde e centros nacionais é mais uma estratégia para integrar a farmacovigilância à prática clínica. Para tanto, a equipe profissional do centro nacional ou dos regionais precisa ser preparada para atuarem com uma comunicação efetiva com os profissionais da saúde. Os centros de informações sobre medicamentos e intoxicação são locais ideais para esse propósito, uma vez que muitas notificações de intoxicação e dúvidas sobre informações de medicamento são, na realidade, RAMs. As equipes desses centros estão em posição ideal para apoiar o trabalho da farmacovigilância (DAVIS, 1995).

Os materiais de comunicação elaborados pelos centros de informações sobre medicamentos e intoxicação, inclusive os boletins informativos e outras publicações, podem ser utilizados para disseminar alertas sobre medicamentos e outras informações de segurança de medicamentos aos profissionais da saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Ressalta-se que os departamentos acadêmicos e os hospitais universitários têm se revelado como centros nacionais e regionais de farmacovigilância bem sucedidos por diversas razões. Dentre elas destacam-se os motivos de a farmacovigilância poder ser unida prontamente à farmacologia experimental e clínica e à epidemiologia nesses ambientes; a localização favorece a revisão em grupo das notificações de reações adversas de forma mais fácil e mais eficiente e provê acesso imediato a especialistas hospitalares em departamentos universitários; as informações obtidas de notificações espontâneas podem ser incorporadas no ensino de graduação e pós-graduação das ciências da saúde; os profissionais da saúde provavelmente sentem-se mais confiantes em notificar problemas e dilemas terapêuticos a uma unidade acadêmica com a qual estão familiarizados e que sabem que considerará suas notificações de forma completa e hábil; essas circunstâncias – estratégias efetivas de educação médica como detalhamento, *feedback* de casos individuais, lembretes e solicitação de apoio de especialistas reconhecidos – são prontamente realizáveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

A Declaração de Erice², de 1997, representou um progresso significativo, à medida que desafiou todos os envolvidos, a administração da saúde pública, os profissionais da saúde, a indústria farmacêutica, o governo, os reguladores de medicamentos, a mídia e os consumidores a se esforçarem para obtenção dos mais altos padrões éticos, profissionais e científicos na proteção e promoção do uso seguro de medicamentos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

Essa Declaração compele, ainda, aos governos e aos demais envolvidos, a desenvolver políticas relativas aos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos para responder pelo que comunicam ao público e aos pacientes. Ela exige honestidade na comunicação de informações referentes à segurança de medicamentos, até mesmo quando as informações estiverem incompletas e as investigações ainda estiverem sendo conduzidas. A declaração requer, também, que os pacientes sejam informados abertamente dos fatos, suposições e incertezas dos perfis de segurança dos medicamentos que eles utilizam (ÉRICE, 1997).

Para se atingir as metas estabelecidas na declaração de Erice, alguns esforços foram feitos. Diversas agências regulatórias mantêm páginas eletrônicas com o objetivo de informar o público sobre suas decisões quanto à regulação e questões de segurança de medicamentos. Nas Filipinas e na Austrália, utilizam-se vídeos e programas de televisão sobre RAMs para estimular as notificações. Boletins informativos, noticiários e listas de distribuição eletrônica são também cada vez mais usados para comunicar essas informações. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Apesar disso, ainda existem alguns desafios para serem enfrentados pelo programa de farmacovigilância para alcançar as aspirações da Declaração de Erice, dos quais se destacam as dificuldades e riscos em comunicar mensagens contraditórias ou contenciosas ao público; e as falhas de comunicação entre as autoridades regulatórias nacionais de medicamentos e os centros nacionais de farmacovigilância (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2005).

² A Declaração de Érice estabelece a monitorização, a avaliação e a comunicação a respeito de segurança de medicamentos como atividade de saúde pública. Foi elaborada na *International Conference on Developing Effective Communications in Pharmacovigilance* (Conferência Internacional sobre o desenvolvimento de comunicações efetivas na Farmacovigilância), ocorreu em Erice, na Sicília, no período de 24 a 27 de setembro de 1997 e contou com a participação de diversos seguimentos da sociedade

3 JUSTIFICATIVA

No Brasil, a Gerência de Farmacovigilância – GFARM relata, na página eletrônica da Anvisa, as informações importantes relacionadas a medicamentos para que possam ser feitos acompanhamentos da situação nacional e internacional na área de farmacovigilância. Esses alertas vislumbram a adequação de segurança e eficácia dos medicamentos. Não se conhece até o momento uma sistematização dessas informações, nem uma análise sobre a forma como ocorre a divulgação desses alertas ou os tipos de ações que deles decorrem. Por esse motivo, é de grande importância a análise descritiva sobre alertas internacionais para a farmacovigilância como forma de subsídio para implementação de ações pela autoridade sanitária brasileira.

De acordo com o PEP-VISA, a pesquisa está inserida no macroeixo I: Políticas, organização e gestão do sistema nacional de vigilância; linha de pesquisa 4: Relações internacionais e vigilância sanitária; com problema relacionado à utilização incipiente das informações acerca das situações epidemiológicas internacionais para adoção de medidas de precaução e controle.

A análise sistemática desses dados não é feita, atualmente, pela Agência. Entretanto a inclusão de tais análises poderá representar um ganho considerável no que se refere à melhoria desse mecanismo de vigilância na Anvisa.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Estudar as características dos alertas internacionais relacionados a eventos adversos ocorridos com o uso de medicamentos e disponibilizados no sítio eletrônico da Anvisa no período de 1º de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2006 visando o aperfeiçoamento desse instrumento de divulgação institucional na Anvisa.

4.2 Objetivos específicos

1. Categorizar os alertas internacionais segundo a gravidade ou não dos eventos adversos a ele relacionados;
2. Levantar a distribuição dos alertas internacionais segundo o país de origem e órgão responsável;
3. Analisar a frequência dos alertas internacionais segundo a classe terapêutica do medicamento;
4. Identificar o tipo de decisão tomada pelos países de origem do alerta;
5. Verificar o percentual dos medicamentos constantes nos alertas internacionais que são registrados no Brasil.

5 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo seccional, descritivo, observacional – do tipo levantamento – e quantitativo. Foram coletados os dados dos alertas internacionais relacionados a medicamentos e disponibilizados no sítio da Anvisa no período de janeiro 2002 a dezembro de 2006. Não houve cálculo referente ao tamanho de amostra ou planejamento de coleta amostral, visto que foi considerado o universo dos alertas publicados no sítio da Anvisa nesse período de cinco anos.

Os alertas em questão foram quantificados e agrupados quanto ao país de origem e órgão fonte do alerta, princípio ativo, classe terapêutica, categoria da reação, gravidade, informações sobre registro do produto e ações tomadas no país de origem do alerta.

As classes terapêuticas foram padronizadas de acordo com o código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*)³, que é internacionalmente aceito.

Os resultados são apresentados por meio de tabelas e gráficos de distribuição e frequência utilizando o software Microsoft Excel[®]. Considerando o que estabelece a Resolução CNS 196/96 não houve necessidade de submissão deste estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa, por não envolver diretamente seres humanos.

³ WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. **The ATC/DDD system**. Noruega: Whocc, 1982. Disponível em <<http://www.whocc.no/atcddd/>> Acesso em: 29 out. 2008.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tentativa de evidenciar a importância de uma comunicação mais efetiva no que se refere às informações sobre segurança de medicamentos, os alertas internacionais comunicados pela Anvisa foram analisados e os dados mais relevantes sistematizados em figuras e em tabelas para favorecer a interpretação.

Foram contabilizados 216 alertas internacionais disponibilizados na página eletrônica da Anvisa no período de 2002 a 2006 (Tabela 1). Desse total, dois alertas não se referiam a medicamentos, quatro se referiam a produtos fitoterápicos e outros quatro não puderam ser categorizados por classe terapêutica do medicamento, uma vez que os princípios ativos não estavam descritos adequadamente. Esses alertas descritos indevidamente citavam termos genéricos (gamma hexaclorociclohexano, produtos da empresa Cytotec Solutions Inc; medicamentos da empresa Able Laboratories e medicamentos inalatórios manipulados).

As categorias encontradas para os alertas analisados foram erro de dispensação, *recall* do produto, reação adversa, produto falsificado, uso racional, alteração de bula, novas indicações, descontinuação de uso, interação medicamentosa, uso seguro, restrição de uso, uso proibido, medicamento falsificado, abuso, nova fórmula, retirada do produto, suspensão de venda, uso seguro e racional, contra-indicação, alteração de indicação, uso inadvertido e queixa técnica. As categorias que possuem uma definição padronizada – explicitada em algum texto legal da Anvisa ou mesmo em Instituições de credibilidade na área (OPAS e OMS) – foram esquematizadas no Quadro 1. Vale salientar que dos 216 alertas recebidos no período avaliado, quatro alertas se enquadravam em mais de uma categoria – por exemplo, reação adversa e alterações do texto de bula – o que, na análise dos dados e elaboração dos gráficos e tabelas, resultou em um total de 221 para os tipos de alerta.

Dos alertas internacionais disponibilizados na página da Anvisa durante os anos selecionados, destacam-se os gerados devido a alterações do texto de bula (37,10%), a reações adversas (22,62%) e o *recall* do produto (19,00%).

Acredita-se que o número de alterações ocorridas nas bulas reflete a necessidade de se informar aos profissionais de saúde, como também aos pacientes, sobre as possíveis alterações no perfil benefício/risco do medicamento. No entanto, essas atualizações dos textos

de bula podem também estar relacionadas à maior preocupação dos países desenvolvidos com a segurança na utilização dos medicamentos, à valorização da comunicação com o consumidor ou ainda à atuação mais eficaz dos órgãos reguladores e fiscalizadores nesses países. O bom desempenho dessas agências reguladoras também justifica os alertas referentes a reações adversas, uma vez que as RAMs são o objeto principal do foco de trabalho da farmacovigilância.

Quadro 1: Definição para as categorias encontradas nos alertas internacionais analisados.

Termo	Definição
Abuso	Uso excessivo, ou mau uso de uma substância.
Bula	Documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas e orientadoras sobre medicamentos, as quais são disponibilizadas aos profissionais de saúde e/ou aos usuários em linguagem apropriada ⁴ .
Contra-indicação	Qualquer condição de saúde, relativa a uma doença ou ao doente, que leva a uma limitação do uso do medicamento (contra-indicação relativa), ou até a não utilização (contra-indicação absoluta). Caso essa condição não seja observada, poderá acarretar efeitos nocivos a saúde do usuário do medicamento ⁵ .
Erro de dispensação	Ato de fornecimento e orientação indevida ao consumidor de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos a título remunerado ou não ⁶ .
Interação medicamentosa	É uma resposta farmacológica ou clínica, causada pela combinação de medicamentos, diferente dos efeitos de dois medicamentos dados individualmente. O resultado final pode aumentar ou diminuir os efeitos desejados e/ou os eventos adversos. Podem ocorrer entre medicamento - medicamento, medicamento - alimentos, medicamento - exames laboratoriais e medicamento - substâncias químicas. Os exames laboratoriais podem ter sua confiabilidade afetada devido a interação com medicamentos ⁷ .
Medicamento falsificado	Medicamento que tem sua rotulagem deliberada e fraudulentamente adulterada com respeito à sua identidade, e/ou conteúdo, e/ou fonte ⁸ .
Nova fórmula	Relação quantitativa inovadora dos farmaquímicos que compõem um medicamento ⁹ .
Produto falsificado	Produto que tem sua rotulagem deliberada e fraudulentamente adulterada com respeito à sua identidade, e/ou conteúdo, e/ou fonte.
Queixa técnica	Notificação feita pelo profissional de saúde quando observado um afastamento dos parâmetros de qualidade exigidos para a comercialização ou aprovação no processo de registro de um produto farmacêutico.
Reação adversa a medicamento	É uma reação nociva e não-intencional a um medicamento, que normalmente ocorre em doses usadas no homem ¹⁰ .
Recall do produto	Suspensão da comercialização e uso de produtos terapêuticos, relacionados a defeitos de qualidade, segurança ou eficácia destes produtos ¹¹ .
Uso racional	É o processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade ¹² .
Uso seguro	O uso seguro de medicamentos ocorre quando "os pacientes recebem o medicamento apropriado às suas necessidades clínicas, nas doses e posologias corretas, por um período de tempo adequado" ¹³ .

⁴ BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 140**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=6311&word=>>>. Acesso em: 20 out. 2008.

⁵ BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 140**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=6311&word=>>>. Acesso em: 20 out. 2008.

⁶ BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 328**, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 jul. 1999. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1249&word=>>>. Acesso em: 22 out. 2008.

⁷ BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 140**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=6311&word=>>>. Acesso em: 20 out. 2008.

⁸ IVAMA, Adriana Mitsue. **Prevenção e combate a falsificação e fraude de medicamentos**: uma responsabilidade compartilhada. Brasília: OPAS, 2005. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_PRE_FAL_0305.pdf>. Acesso em: 22 out. 2008.

⁹ BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.916**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=751&word=>>>. Acesso: 22 out. 2008.

¹⁰ ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAUDE. **Segurança de medicamentos**: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos: por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: OPAS, 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/seguranca_medicamento.pdf>. Acesso em: 18 out. 2008.

¹¹ AUSTRÁLIA. Australian Government Department of Health and Ageing. Therapeutic goods Administration. **Uniform recall procedure for therapeutic goods**. Australia: TGA, 2004. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/docs/pdf/urptg.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2008.

¹² BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.916**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=751&word=>>>. Acesso: 22 out. 2008.

¹³ BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos**. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 40, n. 1, 2006. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0034-89102006000100029&script=sci_arttext&tlng=ptpt>. Acesso em: 09 out. 2008.

A Tabela 1 apresenta a sistematização dos alertas internacionais, relacionados de acordo com os problemas que os originaram (tipo de alerta).

Tabela 1: Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, classificados por tipo, no período de 2002 a 2006.

Ano	2002	2003	2004	2005	2006	Total	Percentual total (%)
Tipo de alerta							
Erro de dispensação	01	03	01			05	2,26
Recall do produto	06	03	06	07	20	42	19,00
Reação adversa	04	03	01	03	39	50	22,62
Produto falsificado	01					01	0,45
Uso racional	04	01	04			09	4,10
Alterações de texto de bula	19	11	27	17	08	82	37,10
Novas indicações		01				01	0,45
Descontinuação de uso		01				01	0,45
Interação medicamentosa		03	01	01		05	2,26
Uso seguro			03			03	1,36
Restrição de uso			01	01		02	0,90
Uso proibido			01			01	0,45
Medicamento falsificado			01	01	02	04	1,80
Abuso				01	01	02	0,90
Nova fórmula				01		01	0,45
Retirada do produto				03		03	1,40
Suspensão de venda				02		02	0,90
Uso seguro e racional				02		02	0,90
Contra-indicação					01	01	0,45
Alteração de indicação					02	02	0,90
Uso inadvertido					01	01	0,45
Queixa técnica					01	01	0,45
Total	35	26	46	39	75	221	100

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>>. Acesso em 30 set. 2008.

A figura 1 mostra a evolução do número de alertas internacionais disponibilizados na página eletrônica da Anvisa, no período de 2002 a 2006. A análise dos dados sistematizados demonstra que o ano com menor número de alertas divulgados foi o de 2003. Demonstra ainda que nos anos de 2004 e 2006 houve um aumento do número de alertas divulgados, quando comparados aos anos anteriores.

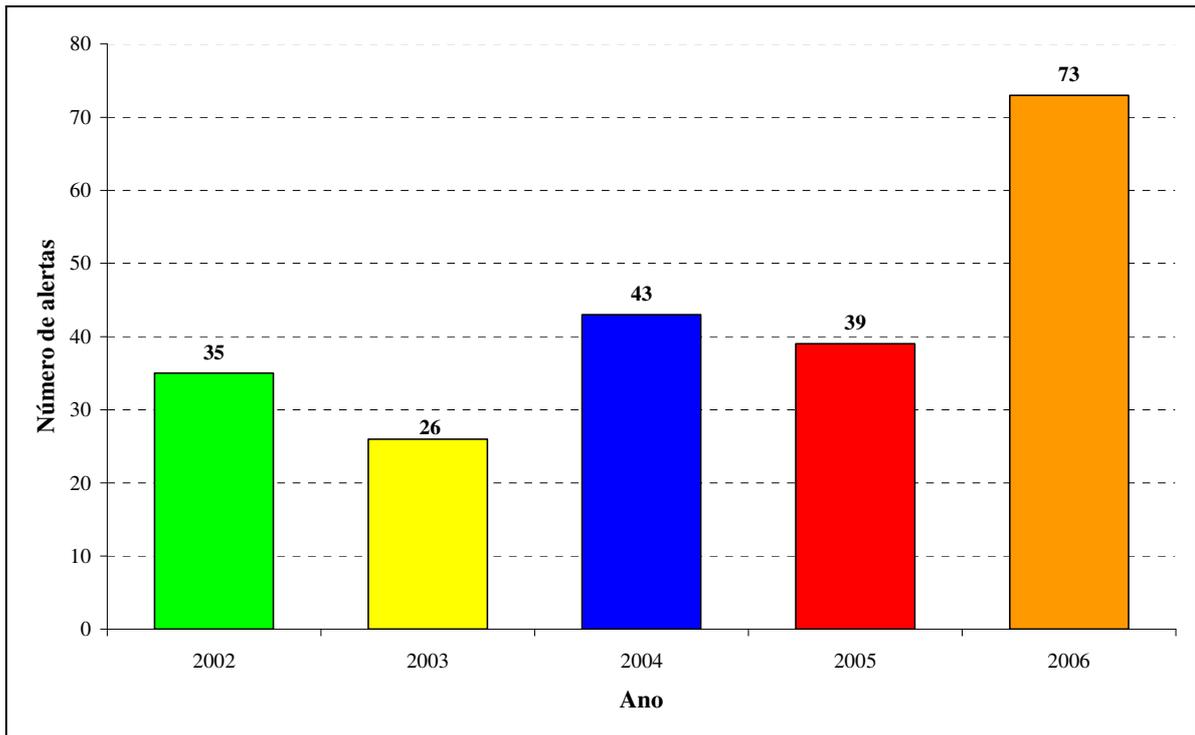


Figura 1: Número de alertas internacionais, disponibilizados no sítio da Anvisa, no período de 2002-2006.

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

A Figura 2 mostra a distribuição dos alertas, por tipo, no ano de 2002. Nesse ano, alterações de texto de bula foi o tipo mais freqüente, correspondendo a 54,3% do total.

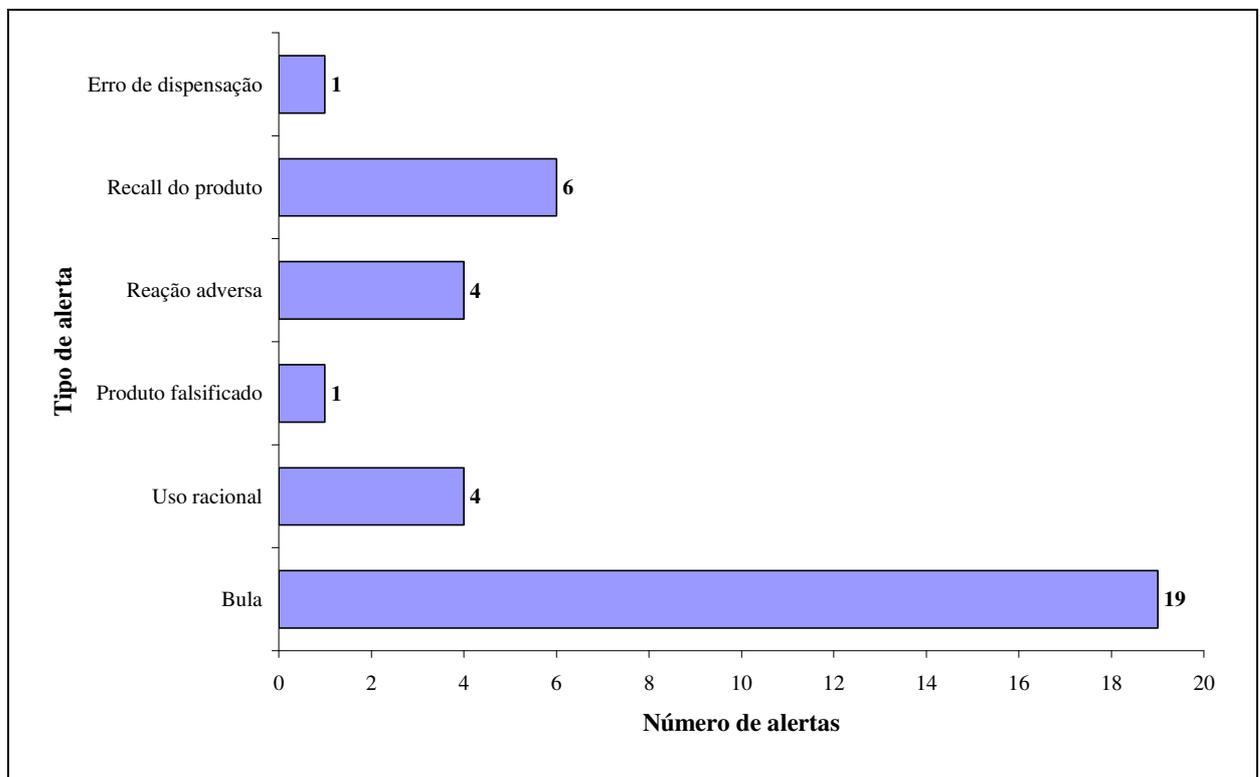


Figura 2: Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, por tipo de alerta, em 2002.

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

Em 2003, conforme indicado na Figura 3, dos 26 alertas internacionais disponibilizados, 42,3% correspondem a alterações de texto de bula. Embora tenha sido o ano com menor número de alertas, em 2003, surgiram categorias que não estavam presentes no ano de 2002, a saber: novas indicações, descontinuidade de uso e interação medicamentosa.

Conforme ocorrido no ano de 2002, o *recall* do produto foi o segundo tipo de alerta mais freqüente no ano de 2003. Entretanto, a freqüência de alertas sobre esse assunto foi inferior em 2003, quando comparado com o ano de 2002 (três casos contra seis ocorridos no ano de 2002). Além disso, outros tipos de alertas – interação medicamentosa, erro de dispensação e reação adversa – tiveram a mesma freqüência de alertas observada para o *recall* do produto. Essa situação não ocorreu no ano anterior.

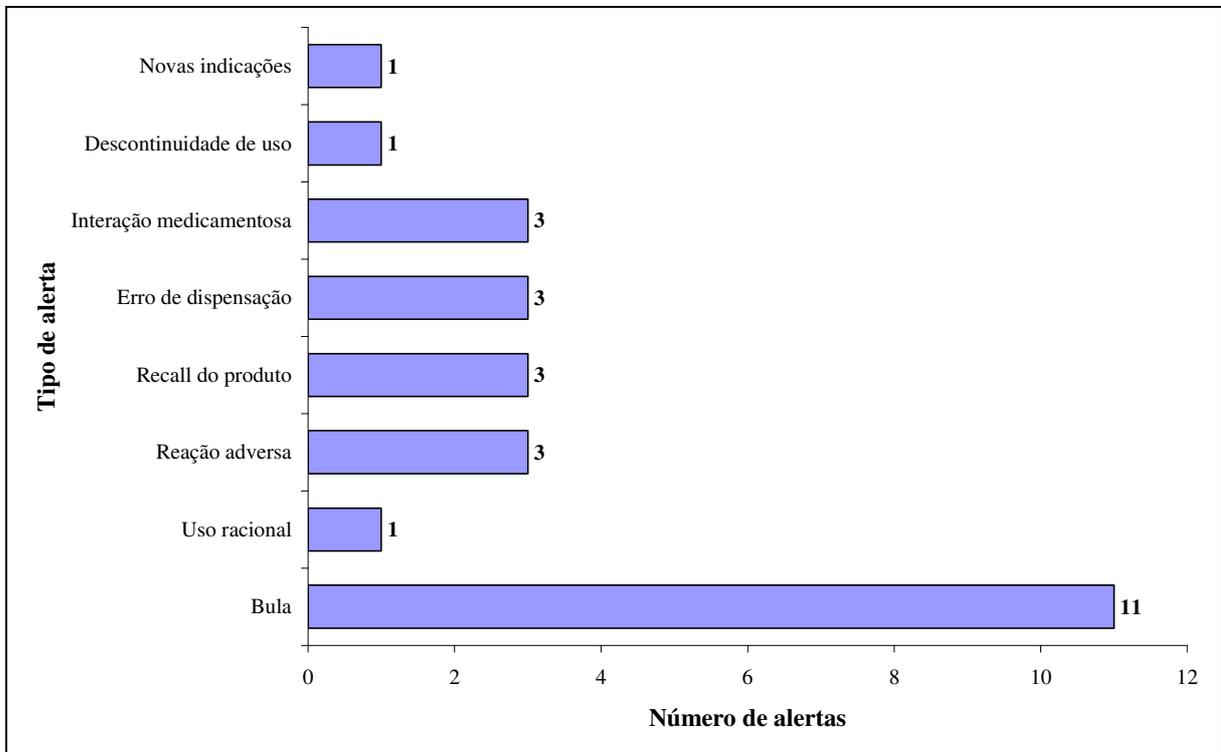


Figura 3: Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, por tipo de alerta, em 2003.

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

A Figura 4 contém algumas informações relativas aos alertas internacionais disponibilizados pela Anvisa, do ano de 2004. Houve um crescimento no número de alertas recebidos, quando comparado com os anos precedentes. Assinala-se que na distribuição dos alertas, surgiram categorias que não estavam presentes nos anos anteriores. São elas: uso seguro, restrição de uso, uso proibido e medicamento falsificado. Novamente o número de alertas relacionados a alterações de bula se destaca, com aproximadamente 59% do total de alertas recebidos, seguido pelo *recall* do produto (13%).

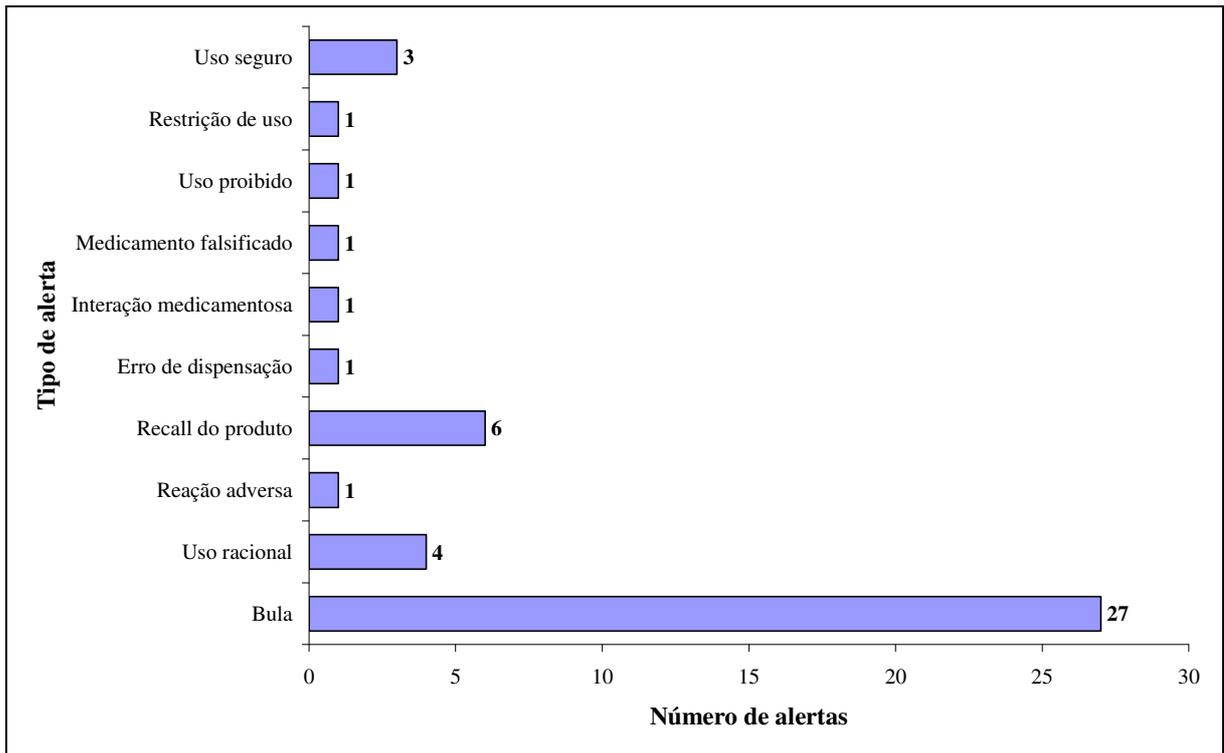


Figura 4: Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no site da Anvisa, por tipo de alerta, em 2004.

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

Os dados constantes na Figura 5 ilustram que, em 2005, houve um maior número de alertas internacionais devido a alterações de texto de bula (43,6% do total), seguido outra vez pelo *recall* do produto (aproximadamente 18% do total de alertas).

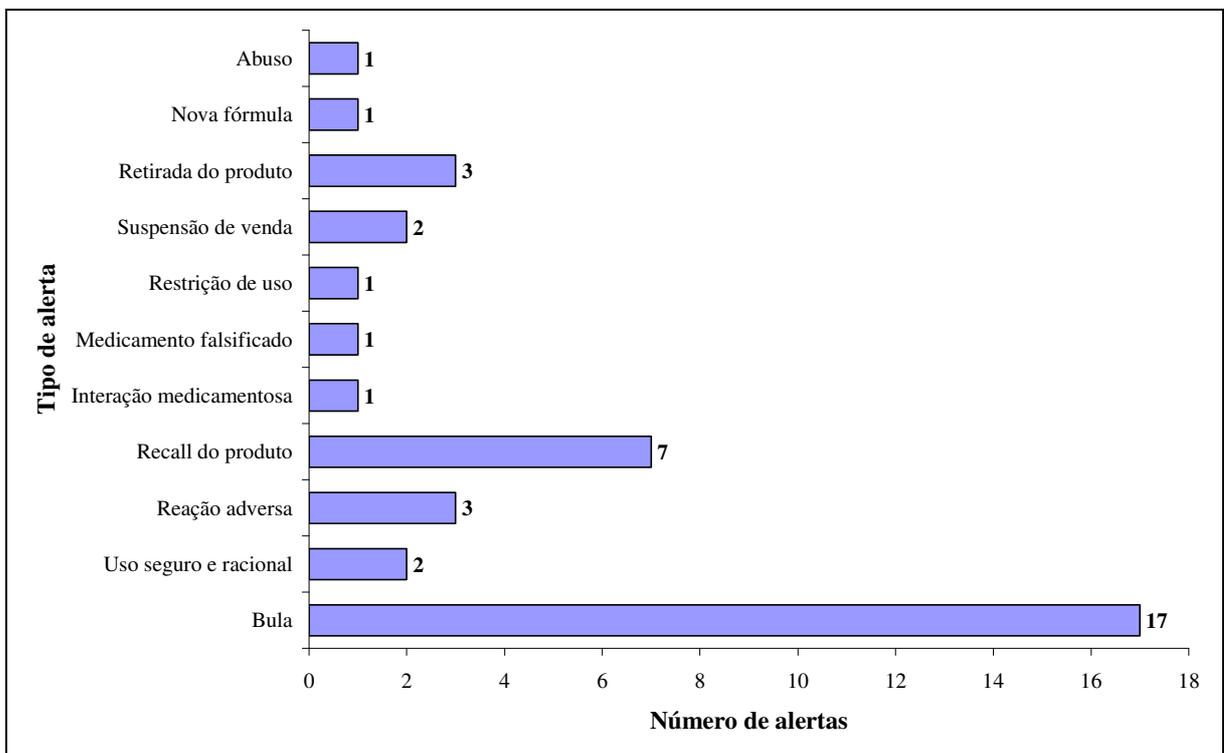


Figura 5: Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados na página eletrônica da Anvisa, por tipo de alerta, em 2005.

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

No tocante ao ano de 2006, conforme disposto na Figura 6, os alertas internacionais concentram-se principalmente nas categorias de reações adversas e recall do produto, com 52 e 26,7% do total de alertas internacionais registrados, respectivamente. É interessante enfatizar que 2006 foi o único ano analisado no qual as alterações no texto de bula não corresponderam à principal causa de divulgação de alertas. Neste ano, essas alterações representam 10,7% dos alertas divulgados.

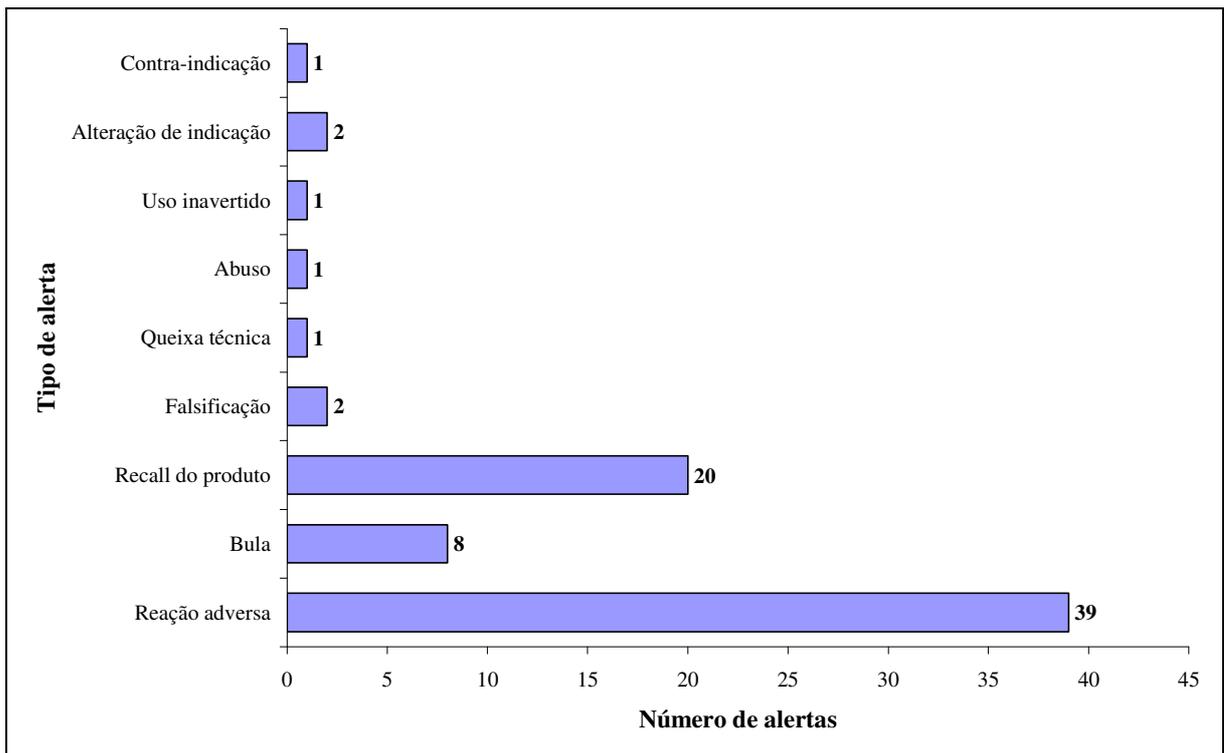


Figura 6: Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados na página eletrônica da Anvisa, por tipo de alerta, em 2006.

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

Nos dados analisados, destaca-se o volume de notificações classificadas, pelo órgão regulador de origem do alerta, como graves, que foi aproximadamente igual a 63,4% (Tabela 2). Essa situação põe em evidência a importância dessas informações na construção de um ambiente seguro no que diz respeito ao uso de medicamentos.

Tabela 2: Número de alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, classificados quanto à gravidade, de acordo com critérios da OMS, no período de 2002-2006.

Classificação dos alertas	Número de alertas internacionais	Percentual (%)
Grave	137	63,4
Não-grave	79	36,6
Total	216	100

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

Outro aspecto marcante é que as notificações de eventos adversos são predominantemente provenientes de regiões desenvolvidas. A Figura 7 ilustra que os alertas têm como origem os Estados Unidos (79,63 %), a Europa (10,19%), o Canadá (7,87 %) e a Austrália (2,31%). Isso também sinaliza para a necessidade de despolarização do conhecimento. A concentração de informação pode representar o nível de progresso atingido pela farmacovigilância no mundo, no qual os países e regiões considerados desenvolvidos apresentam um estado mais avançado que os países em desenvolvimento.

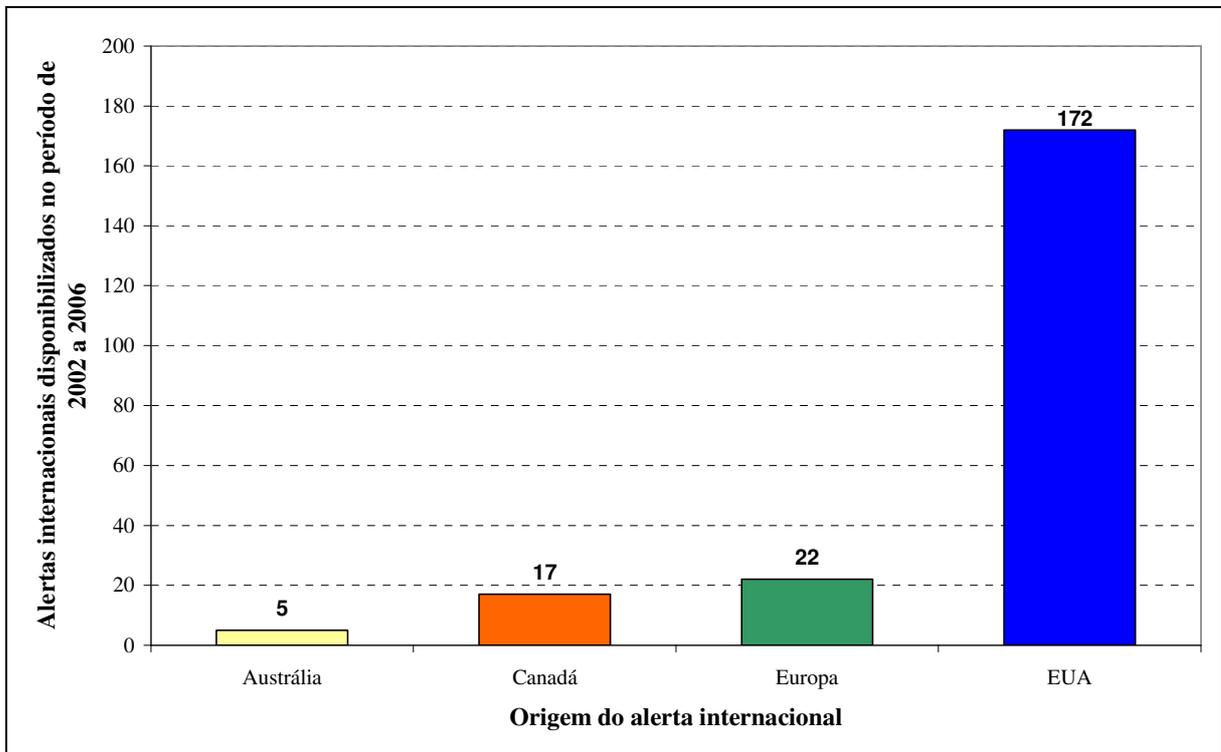


Figura 7: Distribuição dos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, segundo local de origem, no período de 2002 a 2006.
Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

As informações advindas dos países desenvolvidos adquirem grande importância para os países em desenvolvimento, visto que estes ainda estão por estruturar seu sistema de farmacovigilância e dependem dos dados dos grandes centros. Ademais, há, por outro lado, a necessidade de investimento na produção de informações sobre segurança de medicamentos de forma efetiva.

Ressalta-se que nem sempre os medicamentos comercializados em países subdesenvolvidos são utilizados pelos países desenvolvidos. Essa diferença reflete as características do quadro epidemiológico de realidades distintas. Outros fatores – tais como variações genéticas, culturais e práticas profissionais na saúde – também ajudam a explicar os

motivos pelos quais um mesmo medicamento nem sempre é comercializado em todo o mundo.

Contudo, se apenas os países desenvolvidos produzirem informações relevantes relacionada ao uso de medicamentos, haverá uma fragilidade no acompanhamento da segurança dos produtos que não são comercializados nesses centros. Esses dados demonstram que a comunicação de informação sobre segurança de medicamentos é importante.

Os países em desenvolvimento precisam ampliar a consciência sobre a necessidade de uma boa comunicação por parte dos atores envolvidos em farmacovigilância, seja o governo, agências reguladoras internacionais ou os profissionais de saúde.

Hoje, a efetividade dessa comunicação não depende mais de avanços tecnológicos. Com o advento dos sistemas eletrônicos de informação, os dados podem ser disponibilizados quase que instantaneamente. E a rapidez com que as informações são disponibilizadas pode influenciar as ações de saúde.

Em relação ao registro no país pode-se verificar que 93% dos medicamentos são registrados junto a Anvisa e comercializados no Brasil e apenas 7% não possuem registro em nosso país e, portanto, não podem ser comercializados (Figura 8). Isso ressalta ainda mais a importância de uma comunicação mundial em farmacovigilância para a construção de um ambiente seguro quanto ao uso de medicamentos.

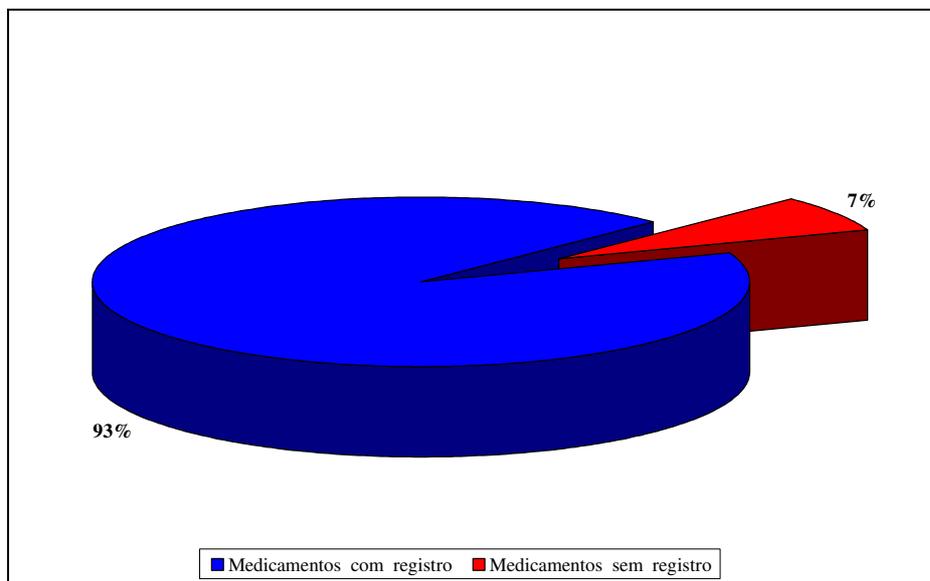


Figura 8: Percentual de medicamentos com e sem registro no Brasil, que originaram os alertas internacionais publicados pela Anvisa, no período de 2002-2006.

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

Conforme demonstrado na Tabela 3, ao analisar os alertas internacionais em farmacovigilância no período estudado, observa-se que a maior parte das ações realizadas

pelas autoridades sanitárias no país de origem do alerta, diante da notificação percebida, se referem às atualizações (alterações) de texto da bula. As outras ações mais realizadas diante das notificações referiam-se à divulgação de informes e alertas, tanto aos profissionais de saúde quanto à população, e à suspensão da comercialização do produto e sua retirada do mercado.

Tabela 3: Distribuição das ações realizadas pelo país de origem do alerta, de acordo com as informações disponíveis no sítio da Anvisa, no período de 2002 a 2006.

Ação realizada	Número de ações realizadas	Valor Percentual (%)
Reformulação do produto	01	0,44
Interrupção do estudo	01	0,44
Revisão de informações para tomada de decisão	02	0,87
Exploração de novos tratamentos	02	0,87
Melhoria na comunicação	03	1,31
Recomendações quanto ao uso	04	1,75
Investigação do caso e monitorização	12	5,24
Suspensão da comercialização / retirada do mercado	46	20,09
Informe aos profissionais de saúde e à população	72	31,44
Alterações de texto da bula	86	37,55
Total de ações adotadas	229	100

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

A sistematização dos dados permitiu classificar os medicamentos de acordo com a classe terapêutica que desencadeou a publicação do alerta internacional. A classificação adotada neste trabalho foi padronizada com o código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code)¹⁴, uma classificação internacional por sistema órgão, que é aceita internacionalmente.

Em um simpósio realizado em Oslo, no ano de 1969, intitulado “O consumo de drogas”, concordou-se que era necessário um sistema de classificação internacionalmente aceito para estudos do consumo de medicamentos. Então ficou estabelecido um grupo de investigação de utilização de drogas (DURG) encarregado pelo desenvolvimento de métodos internacionais aplicáveis para a pesquisa da utilização de drogas. A partir da modificação e

¹⁴ Código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) é a classificação adotada pela OMS, no qual as moléculas (substâncias) estão dispostas de acordo com ação terapêutica. É uma das classificações terapêuticas de medicamentos mais utilizadas internacionalmente.

extensão do sistema de classificação farmacêutico europeu da Associação dos Estudos de Mercado (EPhMRA) foi desenvolvido um sistema conhecido como a classificação ATC.

O acesso ao código ATC se expandiu e validou a informação no uso de drogas. Esse acesso é essencial para permitir o exame dos testes padrões da utilização de drogas, as intervenções educacionais ou outras na identificação dos problemas e a monitoração dos resultados das intervenções.

A finalidade do ATC é servir como uma ferramenta para a pesquisa na utilização de drogas a fim melhorar a qualidade do uso de medicamentos. O objetivo principal do centro e do grupo de trabalho é manter códigos estáveis do ATC para permitir que as tendências no consumo da droga sejam estudadas sem a complicação de mudanças frequentes no sistema. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Nesse código, as drogas são divididas em grupos diferentes, de acordo com o órgão ou o sistema em que atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Os fármacos são classificados em quatorze grupos principais. A letra inicial – correspondente ao grupo anatômico – da classificação se refere à classe terapêutica em que se enquadra o princípio ativo.

Quadro 2: Classificação terapêutica dos medicamentos por grupo principal, de acordo com o código ATC.

Grupo principal ATC	Denominação
A	Trato alimentar e metabolismo
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos
C	Sistema cardiovascular
D	Dermatológicos
G	Aparelho geniturinário e hormônios sexuais
H	Preparações hormonais para uso sistêmico, excluindo hormônios sexuais e insulinas
J	Antiinfeciosos gerais para uso sistêmico
L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
M	Sistema músculo-esquelético
N	Sistema Nervoso
P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
R	Sistema respiratório
S	Órgãos dos sentidos
V	Vários

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

A classificação ATC é utilizada internacionalmente em farmacovigilância. Nesse sistema, as drogas são divididas em grupos diferentes de acordo com o órgão ou o sistema em que atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. As drogas são classificadas em quatorze grupos principais, conforme mostrado no Quadro 2, cuja letra inicial da classificação se refere à classe terapêutica do princípio ativo.

A Figura 9 mostra que as classes terapêuticas que mais desencadearam alertas internacionais no período avaliado, conforme a classificação ATC, foram a dos medicamentos para o sistema nervoso e a dos anti-infecciosos para uso sistêmico, com respectivamente 29,82 e 12,39% do total dos medicamentos. Quando se considera apenas o percentual dos medicamentos com classificação ATC – desconsiderando-se a coluna “não classificado” – esse percentual sobe para 31,25 e 12,98%, respectivamente.

Salienta-se que a somatória dos medicamentos apresentados na Figura 9 é igual a 218, pois em dois alertas havia medicamentos enquadrados em mais de uma classe terapêutica.

Na coluna relativa a “outras classes” concentram-se as classes com frequência de alertas inferior a dez. As classes ATC representadas nessa coluna são dermatológicos (6), preparações hormonais para uso sistêmico, excluindo hormônios sexuais e insulinas (3), produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes (2), vários (2) e órgãos dos sentidos (1).

A coluna denominada “não classificado” reúne quatro medicamentos fitoterápicos – os quais não possuem classificação de acordo com o código ATC –, dois produtos que não se tratam de medicamentos e quatro outros que não puderam ser categorizados por classe terapêutica do medicamento uma vez que os princípios ativos não estavam descritos adequadamente (citavam-se termos genéricos: produtos da empresa Cytotex Solutions Inc; medicamentos da empresa Able Laboratories e medicamentos inalatórios manipulados).

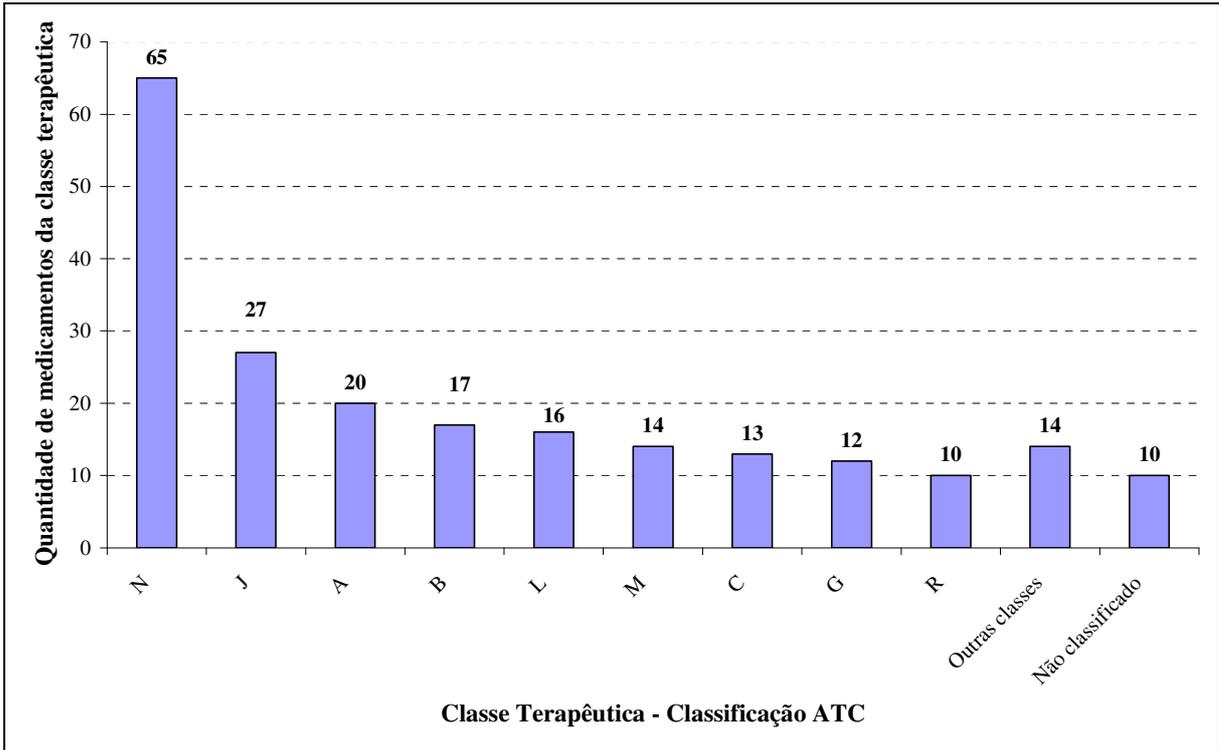


Figura 9: Número de medicamentos tratados nos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, de acordo com o grupo principal da classificação terapêutica ATC, no período de 2002 a 2006.

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

A distribuição percentual das classes terapêuticas, de acordo com o grupo principal da classificação terapêutica ATC, dos 208 medicamentos que foram classificados e tratados nos alertas internacionais disponibilizados no sítio da Anvisa, no período estudado, está na Tabela 5. Desprezaram-se os dez casos correspondentes à coluna “não classificado”, representada na Figura 9.

A análise mostrou que as classes sistema nervoso – N e antiinfeciosos para uso sistêmico – J destacam-se das demais. Entretanto, não se pode ignorar os percentuais encontrados para as classes trato alimentar e metabolismo – A, sangue e órgãos hematopoiéticos – B e agentes antineoplásicos e imunomoduladores – L. Essa situação reflete a possível necessidade de um acompanhamento mais próximo dos medicamentos enquadrados nessas classes.

Tabela 4: Distribuição percentual dos medicamentos tratados nos alertas internacionais disponíveis no sítio da Anvisa, de acordo com o grupo principal da classificação terapêutica ATC.

Grupo principal ATC	Percentual (%)
A	9,62
B	8,17
C	6,25
D	2,88
G	5,77
H	1,44
J	12,98
L	7,69
M	6,73
N	31,25
P	0,96
R	4,81
S	0,48
V	0,96

Fonte: Com base em Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Internacionais. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/internacional/inter.htm>> Acesso em 30 set. 2008.

A inexistência de padronização na divulgação dos alertas internacionais – cada agência reguladora utiliza nomenclatura própria para se referir a um determinado assunto; como também a inexistência de um padrão de classificação e categorização dos dados obtidos, pois o DATAVISA, banco de dados da Anvisa, não possui um padrão para a categorização da classe terapêutica dos medicamentos foram as limitações identificadas, inerentes ao trabalho proposto.

Como forma de superação dessas limitações, buscou-se elaborar um glossário (Quadro 1) com base no emprego usual e na bibliografia disponível sobre o assunto, apesar da escassez de publicações especializadas sobre o assunto.

7 CONCLUSÃO

Este trabalho apontou para a importância do monitoramento dos eventos adversos relacionados a medicamentos, embora, alguns países, principalmente os em desenvolvimento, estejam distantes de implementar um sistema de farmacovigilância realmente efetivo.

No Brasil, assim como na maioria dos países do mundo, a farmacovigilância depende de um sistema de notificação espontânea que é mantido pelas colaborações dos profissionais de saúde motivados a notificar. A qualidade dessas notificações também é um dos fatores determinantes, pois a geração de sinais e alertas depende em grande parte do número de notificações disponíveis. Além disso, os alertas internacionais podem auxiliar a comunicação da Anvisa com os profissionais de saúde, pois esses alertas demonstram a importância de se relatar a Agência reguladora os problemas identificados pelos profissionais durante o uso de medicamentos.

Com a procedência da maioria dos alertas internacionais de países desenvolvidos outra hipótese a ser levantada é o estado de desenvolvimento da farmacovigilância nesses países. O que indica também para a necessidade de conscientização dos atores envolvidos no tratamento dos pacientes nos países com subnotificação de alertas.

A gravidade dos eventos adversos analisados aponta para a necessidade de uma comunicação mais eficiente, que há muito tempo foi recomendada pela *Internacional Conference of Drug Regulatory Authorities – ICDRA* e pela *Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization – PANDRH*.

Será necessário desenvolver medidas com grande poder de alcance de forma que a consciência da importância da farmacovigilância não fique somente no meio regulatório. Uma das alternativas seria inserir a farmacovigilância como conteúdo obrigatório, nos centros formadores de profissionais da saúde, nas disciplinas que abordam a farmacoterapia. Mesmo assim, esta opção é limitada porque só atingiria os profissionais que ainda estão no meio acadêmico, especialmente os graduandos. Ainda assim, ela é de suma importância, visto que conseguiria evitar a formação de profissionais de saúde sem contato inicial com o tema.

Uma alternativa que atingiria os profissionais que já estão no mercado e que, portanto, seria de ação mais imediata, é a educação continuada desses profissionais por meio da inserção do tema em congressos e seminários.

Vale salientar que a efetividade na comunicação volta a fazer parte da mesa de negociação dos fóruns internacionais – por exemplo, ICDRA e PANDRH. Portanto, estratégias que visem à efetividade da comunicação entre os países devem ser adotadas e

valorizadas. Nesse contexto, a divulgação dos alertas internacionais mostra-se válida, pois por meio destes é possível divulgar a população e, principalmente, aos profissionais de saúde os problemas identificados por outros países no uso de medicamentos. Isso também incentiva os profissionais a darem uma maior atenção ao medicamento tratado no alerta, visto que o problema ocorrido em um país também pode ocorrer em outro.

Por esses motivos, é necessária a continuidade da avaliação do impacto dos alertas internacionais traduzidos e disponibilizados pela Anvisa na sua página eletrônica, no período de 2002 a 2006. Recomenda-se um estudo capaz de identificar as ações executadas pelas autoridades sanitárias no Brasil após o conhecimento do conteúdo tratado no alerta internacional.

Outra recomendação importante é a descrição dos grupos de medicamentos mais notificados e, por meio dessas informações, identificar se os problemas que afligem os países em desenvolvimento são os mesmos que atingem os países desenvolvidos. De acordo com o abordado nesse trabalho, as classes terapêuticas mais tratadas em alertas internacionais foram as dos medicamentos utilizados para o sistema nervoso e os anti-infecciosos gerais para uso sistêmico. Essa comparação pode ser valiosa para a elaboração e implementação de políticas públicas em saúde.

Os alertas analisados permitem perceber que o conceito de farmacovigilância se ampliou muito nos últimos anos e passou a envolver não somente as reações adversas a medicamentos. Contudo, é necessário trabalhar de forma clara a necessidade de os eventos adversos detectados serem comunicados o mais rapidamente possível. Auxilia-se assim a tomada de decisão pela Autoridade Regulatória ao tempo em que se possibilita aos profissionais de saúde uma atuação segura, com base em informação permanentemente atualizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUSTRÁLIA. Australian Government Department of Health and Ageing. Therapeutic goods Administration. **Uniform recall procedure for therapeutic goods. Australiga: TGA, 2004**, Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/docs/pdf/urptg.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 140**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=6311&word=>>>. Acesso em: 20 out. 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 328**, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 jul. 1999. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1249&word=>>> . Acesso em: 22 out. 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.916**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=751&word=>>>. Acesso: 22 out. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 1, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0034-89102006000100029&script=sci_arttext&tlng=ptpt>. Acesso em: 09 out. 2008.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. **Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals**. Geneva: CIOMS, 1998. Disponível em <<http://www.cioms.ch/>> Acesso em: 3 out. 2008.

DAVIS D. A.; THOMSON M. A.; OXMAN A. D.; Haynes R.B. Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. **Journal of the American Medical Association**. v. 274, p. 700-705, 1995.

EDWARDS A.; ELWYN G. How should effectiveness of risk communication to aid patients' decisions be judged? **Medical Decision Making**. v. 19, n. 14, p. 428-434, 1999.

EDWARDS, I. R. **Pharmacovigilance: beyond 2000**. 2. ed. New Zeland: Adis, 2001. (Drug Safety).

IVAMA, Adriana Mitsue. **Prevenção e combate a falsificação e fraude de medicamentos: uma responsabilidade compartilhada**. Brasília: OPAS, 2005. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_PRE_FAL_0305.pdf> . Acesso em: 22 out. 2008.

LUCCHESE, G. **Globalização e Regulação Sanitária:** os rumos da vigilância sanitária no Brasil. 2001. 329 f. Tese de doutorado – Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2001.

LUCCHESE, G. The internationalization of the sanitary regulation. **Ciência & saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232003000200016&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 10 Out 2007.

MEYBOOM, R. H.; LINDQUIST, M.; EGBERTS, A. C. **An ABC of Drug-related Problems**. 2. ed. New Zeland: Adis, 2001. 417p. (Drug Safety).

MEYBOOM, R. H.; EGBERTS A. C.; GRIRNAU F. W.; HEKSTER Y. A. **Pharmacovigilance in perspective**. New Zeland: Adis, 1999. v. 21, n. 6, p. 429-447. (Drug safety)

MULLEN, C. (Coord.). **Segurança dos Medicamentos:** um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos: por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: OPAS, 2005. 18 p.

OLSSON, S. **The role of the WHO programme on internacional drug monitoring in coordinatng worldvide drug safety eforrts**. 2. ed. New Zeland: Adis. 1998.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAUDE. **Segurança de medicamentos:** um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos: por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: OPAS,2005. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/seguranca_medicamento.pdf>. Acesso em: 18 out. 2008.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **A importância da farmacovigilância:** monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: OPAS, 2005. 48 p.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Monitorização da segurança de medicamentos:** diretrizes para criação e funcionamento de centro de farmacovigilância. Brasília: OPAS, 2005. 25 p.

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

WALDMAN, E. A. Usos da vigilância e da monitorização em saúde pública. **Informe Epidemiológico do SUS**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 87-107, 1998.

WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. **The ATC/DDD system**. Noruega: Whocc, 1982. Disponível em <<http://www.whocc.no/atcddd/>> Acesso em: 29 out. 2008.

WOOD S. M. Postmarketing surveillance: viewpoint from a regulatory authority. **Drug Information Journal**.v. 25, p. 191-195, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The importance of pharmacovigilance** : safety monitoring of medicinal products. United Kingdom: WHO, 2002. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13142&mn=1517>>. Acesso em: 3 out. 2008.